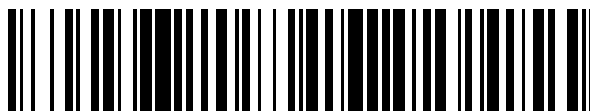


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 155**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2011 E 14155086 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2735562**

54 Título: **Moduladores de receptores de estrógeno y usos de los mismos**

30 Prioridad:

16.09.2010 US 383659 P
05.11.2010 US 410727 P
25.02.2011 US 201161446967 P
15.03.2011 GB 201104288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2015

73 Titular/es:

SERAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
12780 El Camino Real, Suite No. 301
San Diego, CA 92130, US

72 Inventor/es:

SMITH, NICHOLAS, D.;
KAHRAMAN, MEHMET;
GOVEK, STEVEN, P.;
NAGASAWA, JOHNNY, Y.;
LAI, ANDILY, G.;
JULIEN, JACKALINE, D.;
HERBERT, MARK R.;
BONNEFOUS, CELINE y
DOUGLAS, KAREN SA L.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 535 155 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).

DESCRIPCIÓN

Moduladores de receptores de estrógeno y usos de los mismos

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 61/383,659 titulada "ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF", presentada el 16 de Septiembre de 2010; solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 61/410,727 titulada " ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF", presentada el 5 de noviembre de 2010; solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 61/446,967 titulada " ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF", presentada el 25 de febrero de 2011; solicitud de Patente de Estados Unidos No 11 04288.4 titulada " ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF", presentada el 15 de marzo de 2011; cada una de los cuales es incorporada como referencia en su totalidad.

Campo de la invención

15 Se describen aquí compuestos, incluyendo sales, solvatos, metabolitos, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, métodos de fabricación de tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y métodos de uso de tales compuestos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades o condiciones que son sensibles a los estrógenos, dependientes del receptor de estrógeno o mediadas por el receptor de estrógeno.

Antecedentes de la invención

El receptor de estrógeno ("ER") es una proteína reguladora transcripcional activada por ligando que media la inducción de una variedad de efectos biológicos a través de su interacción con los estrógenos endógenos. Los estrógenos endógenos incluyen 17 β - estradiol y estronas. Se ha encontrado que el ER tiene dos isoformas, ER- α y ER- β .

20 Los estrógenos y los receptores de estrógenos están implicados en un cierto número de enfermedades o condiciones, tales como cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer uterino, así como otras enfermedades o condiciones.

Resumen de la invención

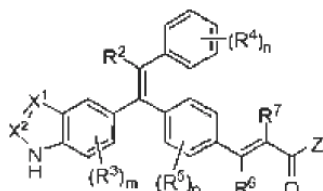
25 En un aspecto, se presentan aquí compuestos de Fórmula (I) que disminuyen los efectos de los estrógenos con los receptores de estrógeno y/o reducen las concentraciones de los receptores de estrógeno, y por lo tanto, son útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones en las que las acciones de los estrógenos y/o receptores de estrógenos están involucrados en la etiología o patología de la enfermedad o condición o contribuyen a al menos un síntoma de la enfermedad o condición y en donde tales acciones de los estrógenos y/o receptores de estrógenos son indeseables. En algunas realizaciones, los compuestos aquí divulgados son compuestos degradadores del receptor de estrógeno.

30 En un aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, es útil para el tratamiento de enfermedades o condiciones relacionadas con el ER incluyendo, pero no limitándose a, una disfunción de ER asociada con el cáncer (por ejemplo, cáncer de huesos, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer de ovario y de útero), leiomioma (por ejemplo, leiomioma uterino), defectos del sistema nervioso central (CNS) (por ejemplo, alcoholismo, migraña), defectos del sistema cardiovascular (por ejemplo, aneurisma aórtico, susceptibilidad al infarto de miocardio, esclerosis de la válvula aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión), defectos del sistema hematológico (por ejemplo, trombosis de venas profundas), enfermedades inmunes e inflamatorias (por ejemplo, enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis) , susceptibilidad a la infección (por ejemplo, hepatitis B, enfermedad crónica del hígado), defectos metabólicos (por ejemplo, densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis), defectos neurológicos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo), defectos psiquiátricos (por ejemplo, anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis) y defectos reproductivos (por ejemplo, la edad de la menarquía, endometriosis, infertilidad).

45 En un aspecto, se describen aquí compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, metabolitos y profármacos de los mismos. Compuestos de Fórmula (I) son moduladores del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un antagonista del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un degradador del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un antagonista del receptor de estrógeno, así como un degradador del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) muestra mínima o ninguna actividad agonista del receptor de estrógeno. En

algunas realizaciones, en el contexto del tratamiento de cánceres, el compuesto de Fórmula (I) ofrece una actividad terapéutica mejorada caracterizada por regresión tumoral completa o de mayor duración, una incidencia o rata inferior de desarrollo de resistencia al tratamiento, y/ o una reducción en la invasión tumoral.

5 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (XII):



Fórmula (XII)

en donde

X¹ es CH, CR³ o N;

X² es N, CH, o CR³;

10 Z es -OH o -OR¹⁰;

R² es C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, C₁-C₄deuteroalquilo, C₃-C₄cicloalquilo, o -C₁-C₄alquileo-W;

W es hidroxilo, halógeno, CN, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, y C₃-C₆cicloalquilo;

cada R³ es independientemente halógeno, C₁-C₄alquilo, o C₁-C₄fluoroalquilo;

cada R⁴ es independientemente halógeno, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, o C₁-C₄heteroalquilo;

15 cada R⁵ es independientemente halógeno, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, o C₁-C₄heteroalquilo;

R⁶ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno;

R⁷ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno;

R⁹ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆fluoroalquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R¹⁰ es C₁-C₆alquilo;

20 m es 0, 1, o 2;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2.

25 En algunas realizaciones, X¹ es CH o CR³; y X² es N. En algunas realizaciones, X¹ es CH; y X² es N. En algunas realizaciones, X¹ es CH o CR³; y X² es CH o CR³. En algunas realizaciones, X¹ es CH; y X² es CH. En algunas realizaciones, X¹ es N; y X² es N.

En algunas realizaciones, Z es -OH. En algunas realizaciones, Z es -OR¹⁰. En algunas realizaciones, Z es -OH, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es H, -CH₃, F, o Cl. En algunas realizaciones, R⁶ es H.

En algunas realizaciones, R⁷ es H, -CH₃, F, o Cl. En algunas realizaciones, R⁷ es H.

En algunas realizaciones, R^3 es independientemente halógeno, C_1 - C_4 alquilo, o C_1 - C_4 fluoroalquilo. En algunas realizaciones, cada R^3 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$.

5 En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 fluoroalquilo, o C_1 - C_4 heteroalquilo. En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente F o Cl.

En algunas realizaciones, cada R^5 es independientemente halógeno, C_1 - C_4 alquilo, o C_1 - C_4 fluoroalquilo. En algunas realizaciones, cada R^5 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$.

10 En algunas realizaciones, m es 0 o 1. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1.

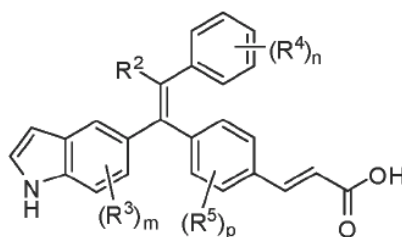
15 En algunas realizaciones, Z es $-OH$; R^6 es H, $-CH_3$, F, o Cl; R^7 es H, $-CH_3$, F, o Cl; cada R^3 es independientemente halógeno, C_1 - C_4 alquilo, o C_1 - C_4 fluoroalquilo; cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 fluoroalquilo, o C_1 - C_4 heteroalquilo; cada R^5 es independientemente halógeno, C_1 - C_4 alquilo, o C_1 - C_4 fluoroalquilo; m es 0 o 1; n es 0, 1, o 2; y p es 0 o 1.

20 En algunas realizaciones, R^2 es C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 fluoroalquilo, C_1 - C_4 deuteroalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o $-C_1$ - C_4 alquileo-W; W es hidroxilo, halógeno, CN, C_1 - C_4 alcoxi, o C_3 - C_6 cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^2 es C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 fluoroalquilo, o C_1 - C_4 deuteroalquilo. En algunas realizaciones, R^2 es C_1 - C_4 alquilo. En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CD_3$, $-CH_2CD_3$, $-CD_2CD_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2-W$, o $-CH_2CH_2-W$; W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas realizaciones, W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CD_3$, $-CH_2CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2-W$, o $-CH_2CH_2-W$. En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2CD_3$, o ciclopropilo.

En algunas realizaciones, Z es $-OH$; R^6 es H; R^7 es H; m es 0; n es 0, 1, o 2; y p es 0.

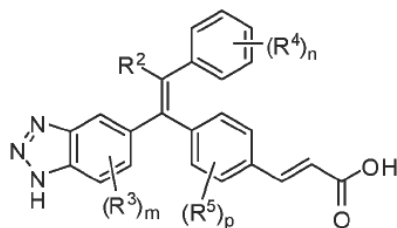
30 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (XIV), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (XIV).

35 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (XV).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto descrito en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por un experto en el campo para proveer unidades estructurales y compuestos estables.

10 Los compuestos divulgados aquí son moduladores del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí tienen alta especificidad para el receptor de estrógeno, y tienen actividades deseables farmacológicas selectivas a tejidos. Las actividades deseables farmacológicas selectivas a tejidos incluyen, pero no se limitan a, la actividad antagonista del ER en las células de seno y mínima o ninguna actividad agonista de ER en células uterinas. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son degradadores del receptor de estrógeno que muestran actividad completa del antagonista del receptor de estrógeno con actividad agonista insignificante o mínima del receptor de estrógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son degradadores de receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son antagonistas de los receptores de estrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí tienen actividad agonista mínima o insignificante del receptor de estrógeno.

15 En algunas realizaciones, se presentan aquí compuestos seleccionados de metabolitos activos, tautómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de un compuesto de Fórmula (XII).

20 También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también contiene al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral o administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, un agente de dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, un ungüento, o una loción.

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de: corticosteroides, agentes anti-eméticos, analgésicos, agentes anti-cáncer, anti-inflamatorios, inhibidores de quinasa, anticuerpos, inhibidores de HSP90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), y los inhibidores de la aromatasas.

30 En algunas realizaciones, se provee aquí un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un humano con una enfermedad o condición que es sensible al estrógeno, mediada por el receptor de estrógeno o dependiente del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, el humano ya está siendo administrado con uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el uso comprende además la administración de uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales diferentes de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se seleccionan de: corticosteroides, agentes anti-eméticos, analgésicos, agentes anticáncer, antiinflamatorios, inhibidores de quinasa, anticuerpos, inhibidores de HSP90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), e inhibidores de la aromatasas.

40 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan en el tratamiento del cáncer de seno metastásico positivo al receptor de la hormona en una mujer postmenopáusica con progresión de la enfermedad después de la terapia antiestrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos se utilizan en el

tratamiento de una enfermedad, benigna o maligna dependiente de hormonas, del seno o del tracto reproductivo en un mamífero.

5 Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se administran a un mamífero en una variedad de maneras, incluyendo pero no limitado a, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), bucal, rutas de administración tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multipartículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral a un mamífero.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma sistémica a un mamífero.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía intravenosa a un mamífero.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía subcutánea a un mamífero.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía tópica a un mamífero. En tales realizaciones, el compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, linimentos, untables, barras medicadas, vendajes medicados, bálsamos, cremas o ungüentos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía tópica a la piel de mamífero.

25 En otro aspecto está el uso de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o condiciones en las que la actividad de los receptores de estrógeno contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o condición. En un aspecto, la enfermedad o condición es cualquiera de las enfermedades o condiciones que se especifican aquí.

30 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son realizaciones adicionales en las que la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es: (a) administrado de forma sistémica al mamífero; y/o (b) administrado por vía oral al mamífero; y/o (c) administrado por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) administrado por inyección al mamífero; y/o (e) administrado de forma tópica al mamífero; y/o (f) administrado de forma no sistémica o de forma local al mamífero.

35 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son realizaciones adicionales que comprenden la administración individual de la cantidad efectiva del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces en el lapso de un día; (iii) continuamente; o (iv) de manera continua.

40 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son realizaciones adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad efectiva del compuesto, que incluye realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra de manera continua o intermitentemente: como en una dosis individual; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. Realizaciones adicionales o alternativas comprenden unas vacaciones del fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que está siendo administrada se reduce temporalmente; al final del descanso del fármaco, la dosificación del compuesto se reanuda. En una realización, la duración de las vacaciones del fármaco varían de 45 2 días a 1 año.

También se provee al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la reducción de la activación del ER en un mamífero. Algunas realizaciones comprenden la reducción de la activación del ER en las células de seno, células de ovario, células del colon, células de la próstata, células endometriales, o células uterinas en el mamífero. Algunas realizaciones comprenden la reducción del enlazamiento de

estrógenos a los receptores de estrógeno en el mamífero. Algunas realizaciones comprenden la reducción de las concentraciones de ER en el mamífero.

5 En un aspecto está el uso de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones que son sensibles a estrógenos, dependientes del receptor de estrógeno o mediadas por el receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer endometrial o uterino. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición se describe aquí.

10 En algunos casos divulgados aquí está el uso de un compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones que son sensibles a los estrógenos, dependientes del receptor de estrógeno o mediadas por el receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición se describe aquí.

En cualquiera de las realizaciones divulgadas aquí, el mamífero es un humano.

En algunas realizaciones, los compuestos provistos aquí se utilizan para disminuir, reducir, o eliminar la actividad de los receptores de estrógeno.

15 Se proveen artículos de fabricación, que incluyen: material de empaque; un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición del mismo, dentro del material de empaque; y una etiqueta que indica que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición del mismo, se utiliza para reducir, disminuir o eliminar los efectos de los receptores de estrógeno, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición que se beneficiaría de una reducción o eliminación de la actividad del receptor de estrógeno.

20 Serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos aquí. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan a modo de ilustración solamente, puesto que los diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la materia a partir de esta descripción detallada

25 Descripción detallada de la invención

30 El receptor de estrógeno alfa (ER- α ; NR3A1) y el receptor de estrógeno beta (ER- β ; NR3A2) son receptores de hormonas esteroides, que son miembros de la gran superfamilia del receptor nuclear. Los receptores nucleares comparten una estructura modular común, que incluye mínimamente un dominio de enlazamiento de ADN (DBD) y un dominio de enlazamiento del ligando (LBD). Los receptores de hormonas esteroides son, proteínas intracelulares solubles que actúan como factores de transcripción reguladas por ligandos. Los vertebrados contienen cinco receptores de hormonas esteroides estrechamente relacionados (receptor de estrógenos, receptor de andrógenos, receptor de progesterona, receptor de glucocorticoides, receptor de mineralocorticoides), que regulan un amplio espectro de actividades reproductivas, metabólicas y de desarrollo. Las actividades de ER son controladas por el enlazamiento de estrógeno endógeno, incluyendo 17 β -estradiol y estronas.

40 El gen del ER- α está localizado en 6q25.1 y codifica una proteína 595 AA. El gen del ER- β reside en el cromosoma 14q23.3 y produce una proteína 530 AA. Sin embargo, debido a los sitios de empalme y de inicio de traducción alternativos, cada uno de estos genes puede dar lugar a múltiples isoformas. Además del dominio de enlazamiento de ADN (llamado dominio C) y el dominio de enlazamiento del ligando (dominio E) estos receptores contienen un dominio de terminal N (A/B), un dominio de bisagra (D) que une los dominios C y E, y una extensión del terminal C (dominio F) (Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995). Mientras que los dominios C y E del ER- α y ER- β son muy conservados (95% y 55% de identidad de aminoácidos, respectivamente), la conservación de los dominios A/B, D y F dominios es pobre (identidad de aminoácidos inferior al 30%). Ambos receptores están implicados en la regulación y el desarrollo del aparato reproductivo 45 femenino, pero también desempeñan diversas funciones en el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el metabolismo óseo.

50 El bolsillo de enlazamiento al ligando de los receptores de hormonas esteroides está sepultado profundamente dentro del dominio de enlazamiento al ligando. Tras el enlazamiento, el ligando se convierte en parte del núcleo hidrófobo de este dominio. En consecuencia la mayoría de receptores de hormonas esteroides son inestables en ausencia de la hormona y requieren la asistencia de chaperonas, tales como Hsp90, con el fin de mantener la competencia de enlazamiento a hormonas. La interacción con Hsp90 también controla la translocación nuclear de estos receptores. El enlazante al ligando

estabiliza el receptor e inicia los cambios conformacionales secuenciales que liberan las chaperonas, altera las interacciones entre los diversos dominios del receptor y remodela las superficies de interacción de proteínas que permiten a estos receptores traslocarse en el núcleo, enlazar el ADN y acoplarse en las interacciones con los complejos de remodelación de la cromatina y la maquinaria de transcripción. Aunque el ER puede interactuar con Hsp90, esta interacción no se requiere para el enlazamiento de la hormona y, dependiendo del contexto celular, apo-ER puede ser tanto citoplasmático como nuclear. Estudios biofísicos indicaron que el enlazamiento al ADN en lugar del enlazamiento al ligando contribuye a la estabilidad del receptor (Greenfield et al., *Biochemistry* 40: 6646–6652, 2001).

El ER puede interactuar con el ADN bien sea directamente mediante el enlazamiento a un motivo de secuencia de ADN llamado elemento de respuesta a estrógeno (ERE) (ruta clásica), o indirectamente a través de interacciones proteína-proteína (ruta no clásica) (Welboren et al., *Endocrine-Related Cancer* 16: 1073–1089, 2009). En la ruta no clásica, el ER ha demostrado que se une a otros factores de transcripción incluyendo SP-1, AP-1 y NF- κ B. Estas interacciones parecen jugar un papel crítico en la capacidad del ER para regular la proliferación y diferenciación celular.

Ambos tipos de interacciones de ADN del ER pueden dar como resultado la activación de genes o la represión dependiente de correguladores transcripcionales que son reclutados por el respectivo complejo ER-ERE (Klinge, *Steroid* 65: 227–251, 2000). El reclutamiento de correguladores está mediado primariamente por dos superficies de interacción de proteínas, la AF2 y la AF1. La AF2 está localizada en el dominio ERE y su conformación está directamente regulada por el ligando (Brzozowski et al., *Nature* 389: 753–758, 1997). Los agonistas completos parecen promover el reclutamiento de coactivadores, mientras que los agonistas y antagonistas débiles facilitan el enlazamiento de correpresores. La regulación de la proteína con la AF1 es menos entendida pero puede ser controlada por la fosforilación de la serina (Ward and Weigel, *Biofactors* 35: 528–536, 2009). Uno de los sitios involucrados de fosforilación (S118) parece controlar la actividad transcripcional del ER en presencia de antagonistas tales como tamoxifeno, que desempeña un papel importante en el tratamiento de cáncer de seno. Mientras que los agonistas completos aparecen para detener el ER en cierta conformación, los agonistas débiles tienden a mantener el ER en equilibrio entre diferentes conformaciones, lo que permite diferencias dependientes de células en repertorios correguladores para modular la actividad del ER de una manera dependiente de células (Tamrazi et al., *Mol. Endocrinol.* 17: 2593–2602, 2003). Interacciones de ER con ADN son dinámicas e incluyen, pero no se limitan a, la degradación del ER por el proteasoma (Reid et al., *Mol Cell* 11: 695–707, 2003). La degradación de ER con ligandos provee una estrategia terapéutica atractiva para las enfermedades o condiciones que son sensibles a los estrógenos y/o resistentes a los tratamientos anti-hormonales disponibles.

La señalización del ER es crucial para el desarrollo y mantenimiento de los órganos reproductivos femeninos, incluyendo los senos, la ovulación y el engrosamiento del endometrio. La señalización del ER también tiene un papel en la masa ósea, el metabolismo de los lípidos, cánceres, etc. Aproximadamente el 70% de los cánceres de seno expresan ER- α (ER- α positivo) y dependen de los estrógenos para el crecimiento y la supervivencia. También se cree que otros tipos de cáncer son dependientes de la señalización de ER- α para el crecimiento y la supervivencia, tales como, por ejemplo, cánceres de ovario y de endometrio. El tamoxifeno antagonista de ER- α se ha utilizado para tratar cáncer de seno temprano y avanzado positivos al ER- α , tanto en mujeres pre y postmenopáusicas. El fulvestrant (FaslodexTM) un antagonista de ER a base de esteroides es utilizado para tratar cáncer de seno en mujeres, el cual ha avanzado a pesar del tratamiento con tamoxifeno. Inhibidores de la aromatasa esteroideos y no esteroideos también se utilizan para tratar el cáncer en humanos. En algunas realizaciones, los inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos bloquean la producción de estrógeno de la androstenediona y la testosterona en mujeres postmenopáusicas bloqueando de este modo el crecimiento dependiente de ER en los cánceres. Además de estos agentes antihormonales, el cáncer de seno progresivo positivo al ER es tratado en algunos casos con una variedad de otros agentes quimioterapéuticos, tales como por ejemplo, las antraciclinas, platinas taxanos. Cánceres de seno positivos al ER que albergan amplificación genética del receptor de la tirosina quinasa ERB-B/HER2 son tratados con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (HerceptinTM) o el inhibidor de pan-ERB-B de moléculas pequeñas lapatinib. A pesar de esta batería de terapias dirigidas antihormonales, quimioterapéuticas y de moléculas pequeñas y con base en anticuerpos, muchas mujeres con seno positivo al ER- α desarrollan la enfermedad metastásica progresiva y están en necesidad de nuevas terapias. De manera importante, se cree que la mayoría de los tumores positivos al ER que progresan sobre terapia anti-hormonal, así como otras terapias existentes, seguirán dependiendo del ER- α para el crecimiento y la supervivencia. Así, hay una necesidad de nuevos agentes dirigidos al ER- α que tengan actividad en la fijación de la enfermedad metastásica y la resistencia adquirida.

En un aspecto, se describen aquí compuestos que son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs). En realizaciones específicas, los SERM descritos aquí son degradadores selectivos de los receptores de estrógenos (SERDs). En algunas realizaciones, en ensayos basados en células los compuestos descritos aquí dan como resultado una reducción en los niveles de ER- α en estado estacionario (esto es, degradación del ER) y son útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones sensibles al estrógeno y/o enfermedades o condiciones que han desarrollado resistencia a las terapias antihormonales. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí minimizan los niveles de los receptores de estrógenos en el núcleo.

Dado el papel central del ER- α en el desarrollo y la progresión del cáncer de seno, los compuestos divulgados aquí son útiles en el tratamiento de cáncer de seno, bien sea solos o en combinación con otros agentes que modulan otras rutas críticas en cáncer de seno, incluyendo, pero no limitados a los que apuntan a IGF1R, EGFR, erB-B2 y 3 del eje PI3K/AKT/mTOR, HSP90, PARP o histonas desacetilasas.

5 Dado el papel central de ER- α en el desarrollo y la progresión del cáncer de seno, los compuestos divulgados aquí son útiles en el tratamiento de cáncer de seno, bien sea solos o en combinación con otro agente usado para tratar el cáncer de seno, incluyendo, pero no limitado a inhibidores de la aromataasa, antraciclinas, platinos, agentes alquilantes de mostaza nitrogenada, taxanos. El agente ilustrativo utilizado para tratar cáncer de seno, incluye, pero no se limita a, paclitaxel, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, tamoxifeno, docetaxel, toremifeno, vinorelbina, capocitabina, ixabepilona, así como otros descritos aquí.

10 La disfunción de ER- α incluye enfermedades o condiciones relacionadas con ER (para las cuales los agentes divulgados aquí son terapéuticamente relevantes) se asocia también con el cáncer (cáncer de hueso, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de ovario y de útero), leiomioma (Iciomioma uterino), sistema nervioso central (CNS) defectos (alcoholismo, migraña), defectos del sistema cardiovascular (aneurisma de la aorta, susceptibilidad al infarto del miocardio, esclerosis de la válvula aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión), defectos del sistema hematológico (trombosis de venas profundas), enfermedades inmunes e inflamatorias (enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis), susceptibilidad a la infección (hepatitis B, enfermedad crónica del hígado), defectos metabólicos (densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis), defectos neurológicos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo), defectos psiquiátricos (anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis) y defectos reproductivos (edad de la menarquía, endometriosis, infertilidad).

15 Los compuestos divulgados aquí se usan para tratar el cáncer en un mamífero. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer cervical o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de seno. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer sensible a los estrógenos. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente al tratamiento antihormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer sensible a los estrógenos o un cáncer dependiente del receptor de estrógeno que es resistente al tratamiento antihormonal. En algunas realizaciones, el tratamiento antihormonal incluye el tratamiento con al menos un agente seleccionado de tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromataasa esteroideal y resistentes a los inhibidores de la aromataasa no esteroidales.

25 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí se utilizan en el tratamiento de cáncer de seno metastásico positivos al receptor de la hormona en una mujer postmenopáusica con progresión de la enfermedad después de la terapia antiestrógeno.

30 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí se utilizan en el tratamiento de una enfermedad del seno o del tracto reproductivo, benigna o maligna, dependiente de hormonas en un mamífero. En algunas realizaciones, la enfermedad benigna o maligna es cáncer de seno.

35 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí se utilizan en el tratamiento de cáncer en un mamífero, en donde el mamífero no tiene experiencia en quimioterapia.

40 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son utilizados en el tratamiento de cáncer en un mamífero en donde el mamífero está siendo tratado para el cáncer con al menos un agente anticáncer. En una realización, el cáncer es un cáncer refractario a las hormonas.

45 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son utilizados en el tratamiento de la endometriosis en un mamífero.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son utilizados en el tratamiento de leiomioma en un mamífero. En algunas realizaciones, el leiomioma es un leiomioma uterino, leiomioma esofágico, leiomioma cutáneo o leiomioma de intestino delgado. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son utilizados en el tratamiento de los fibromas en un mamífero (por ejemplo, fibromas uterinos).

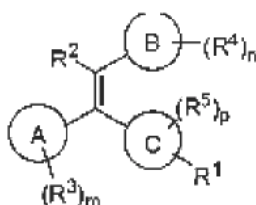
Compuestos

50 Los compuestos de Fórmula (I), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos activos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son moduladores del receptor de estrógeno. En concreto los

compuestos divulgados aquí son degradadores del receptor de estrógeno. En realizaciones específicas, los compuestos descritos aquí son antagonistas del receptor de estrógeno. En realizaciones específicas, los compuestos divulgados aquí son degradadores del receptor de estrógeno y antagonistas del receptor de estrógeno con mínima o ninguna actividad agonista del receptor de estrógeno.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí son degradadores del receptor de estrógeno y antagonistas del receptor de estrógeno que exhiben: mínimo o ningún agonismo del receptor de estrógeno, y/o actividad antiproliferativa contra el cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer endometrial, líneas celulares de cáncer cervical; y/o máxima eficacia antiproliferativa contra el cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer endometrial, líneas celulares cervicales *in vitro*; y/o
- 10 mínimo agonismo en línea celular endometrial humana (Ishikawa), y/o ningún agonismo en línea celular endometrial humana (Ishikawa); y/o mínimo o ningún agonismo en el ensayo uterino de rata inmadura *in vivo*, y/o agonismo inverso en el ensayo uterino de rata inmadura *in vivo*; y/o actividad antitumoral en cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer endometrial, líneas celulares de cáncer cervical en ensayos de xenoinjerto *in vivo* u otros modelos de roedores de estos cánceres.

Se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, metabolito o profármaco del mismo:



Fórmula (I)

15

en donde

el anillo A es indanilo, indenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros;

20

el anillo B es fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros;

el anillo C es fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros;

R^1 es Y, $-X-C_1-C_6$ alquilenos-Y, $-C_1-C_6$ alquilenos-Y, $-C_2-C_6$ alquilenos-Y, $-C(R^6)=C(R^7)-Y$, $-X-C_1-C_6$ alquilenos-Y, $-XC_3-C_6$ cicloalquilenos-Y o $-C_3-C_6$ cicloalquilenos-Y;

25

X es NR^8 , O, S, $S(=O)$ o $S(=O)_2$;

Y es $-C(=O)-Z$, tetrazolilo, bioisómero de ácido carboxílico, piperidinilo sustituido opcionalmente, pirrolidinilo sustituido opcionalmente, $-NR^8R^8$, $-AR-OH$, $-SO_3H$, $-SO_2NHR^9$, y $-P(=O)(OH)_2$ en donde AR es fenilo o heteroarilo monocíclico;

Z es $-OH$, $-OR^{10}$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(=O)_2R^{10}$, $-NHOH$ o $-NR^8OR^{10}$;

30

R^2 es halógeno, CN, NO_2 , $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_1-C_6 deuteroalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 fluoroalcoxi, C_3-C_6 cicloalquilo, $-C_1-C_4$ alquilenos-W, $-C_1-C_4$ fluoroalquilenos-W, $-C_3-C_6$ cicloalquilenos-W;

W es hidroxilo, halógeno, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, y C_3-C_6 cicloalquilo;

35

cada R^3 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-NO_2$, $-NR^8R^8$, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OCO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-OC(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)R^{10}$, $-NR^9C(=O)OR^{10}$, C_1-C_6 alquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6 alquilenilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6 alquilenilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6 fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6 heteroalquilo

sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalcoxi sustituido o no sustituido, C₁-C₆alcoxi sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

R⁶ y R⁷ es independientemente H, OR⁹, NR⁸R⁸, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo, -X-C₁-C₆alquilo, -X-C₂-C₆alquenilo, -X-C₂-C₆alquinilo, o halógeno;

5 R⁸ y R⁸ es independientemente H, C₁-C₆alquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₆alquenilo sustituido o no sustituido, C₂-C₆alquinilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₃-C₁₀cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₁₀heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido,;

10 cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, C₁-C₆alquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₃-C₁₀cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₁₀heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y bencilo sustituido o no sustituido,;

15 cada R¹⁰ es independientemente seleccionado de C₁-C₆alquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₃-C₁₀cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₁₀heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y bencilo sustituido o no sustituido,;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

n es 0, 1, 2,3, o 4;

y p es 0, 1, 2, 3, o 4.

20 Para cualquier y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de entre de un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, R¹ puede ser Y, -X-C₁-C₆alquileno-Y, -C₁-C₆alquileno-Y, -C₂-C₆alquinileno-Y, -C(R⁶)=C(R⁷)-Y, -XC₁-C₆alquinileno-Y, -X-C₃-C₆cicloalquileno-Y o -C₃-C₆cicloalquileno-Y. R¹ puede ser C(R⁶)=C(R⁷)-Y.

25 En algunos ejemplos, Y es -C(=O)-Z, tetrazolilo, piperidinilo sustituido opcionalmente, pirrolidinilo sustituido opcionalmente, -NR⁸R⁸, -AR-OH, -SO₃H, y -P(=O)(OH)₂ en donde AR es fenilo o heteroarilo monocíclico. En algunos ejemplos, Y es -C(=O)-Z, tetrazolilo, bioisómero de ácido carboxílico, piperidinilo sustituido opcionalmente, pirrolidinilo sustituido opcionalmente, -NR⁸R⁸, -AR-OH, -SO₃H, -SO₂NHR⁹, y -P(=O)(OH)₂ en donde AR es fenilo o heteroarilo monocíclico. En algunos ejemplos, Y es -C(=O)-Z o bioisómero de ácido carboxílico. En algunos ejemplos, Y es -C(=O)-Z o tetrazolilo. En algunos ejemplos, Y es -C(=O)-Z. En algunos ejemplos, Y es -C(=O)-OH. En algunos ejemplos, Y es -C(=O)-OR¹⁰.

30 En algunos ejemplos, Z es -OH, -OR¹⁰, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(=O)₂R¹⁰, -NHOH o -NR⁸OR¹⁰. En algunos ejemplos, Z es -OH, -OR¹⁰, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(=O)₂R¹⁰, o -NHOH. En algunas realizaciones, Z es -OH o -OR¹⁰. En algunas realizaciones, Z es -OH o -O(C₁-C₄alquilo). En algunas realizaciones, Z es -OH.

En algunos ejemplos, el anillo A es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros; el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros; el anillo C es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

35 En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros. En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros. En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N en el anillo. En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N en el anillo.

40 En algunos ejemplos, el anillo A es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirinidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

En algunos ejemplos, el anillo A es un heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

45 En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

5 En algunos ejemplos, el anillo A es quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaimdazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzotriazolilo, azabenzotriazolilo, benzoxazolilo, azabenzoxazolilo, bencisoxazolilo, azabencisoxazolilo, benzofuranilo, azabenzofuranilo, benzutienilo, azabenzotienilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, o purinilo. En algunas realizaciones, el anillo A es indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzotriazolilo, o azabenzotriazolilo,

10 En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros; el anillo B es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros; el anillo C es fenilo, o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; cada R³ es independientemente seleccionado de H, halógeno, -NR⁸R⁸, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -NHS(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₃, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄fluoroalquilo, C₁-C₄heteroalquilo, C₁-C₄fluoroalcoxi, y C₁-C₄alcoxi; cada R⁴ es independientemente seleccionado de H, halógeno, -NO₂, -NR⁸R⁸, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, S(=O)₂R¹⁰, -NHS(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OCO₂R¹⁰, -OC(=O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(=O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)OR¹⁰, C₁-C₆alquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₆alquenilo sustituido o no sustituido, C₂-C₆alquinilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalcoxi sustituido o no sustituido, C₁-C₆alcoxi sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido; cada R⁵ es independientemente detectado de H, halógeno, -NR⁸R⁸, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -NHS(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(R⁹)₂, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, C₁-C₂alquilo, C₂-C₂alquinilo, C₁-C₄fluoroalquilo, C₁-C₄heteroalquilo, C₁-C₄fluoroalcoxi, y C₁-C₄alcoxi.

20 Se entiende que R³ puede estar presente en cualquier posición abierta del anillo A,

Se entiende que R⁴ puede estar presente en cualquier posición abierta del anillo B.

Se entiende que R⁵ puede estar presente en cualquier posición abierta del anillo C.

En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

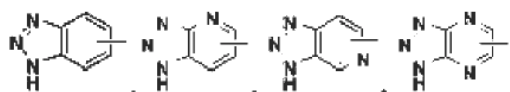
25 En algunos ejemplos, el anillo A es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirinidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

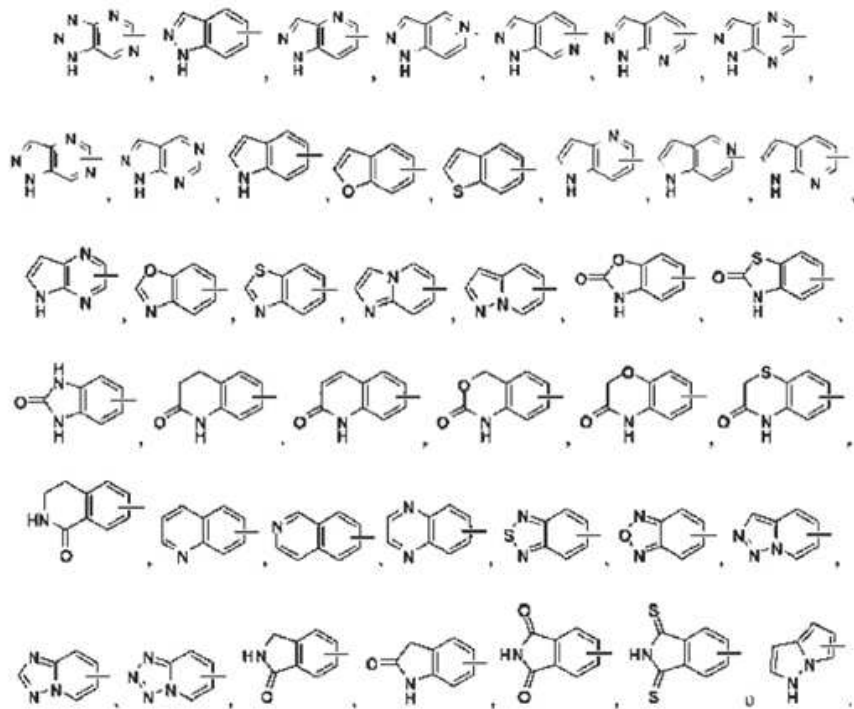
30 En algunos ejemplos, el anillo A es un heterociclo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo; el anillo B es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, inolizínilo, azainolizínilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzotriazolilo, azabenzotriazolilo, benzoxazolilo, azabenzoxazolilo, bencisoxazolilo, azabencisoxazolilo, benzofuranilo, azabenzofuranilo, benzotienilo, azabenzotienilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, o purinilo.

35 En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo; el anillo B es fenilo, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros; el anillo C es fenilo, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros.

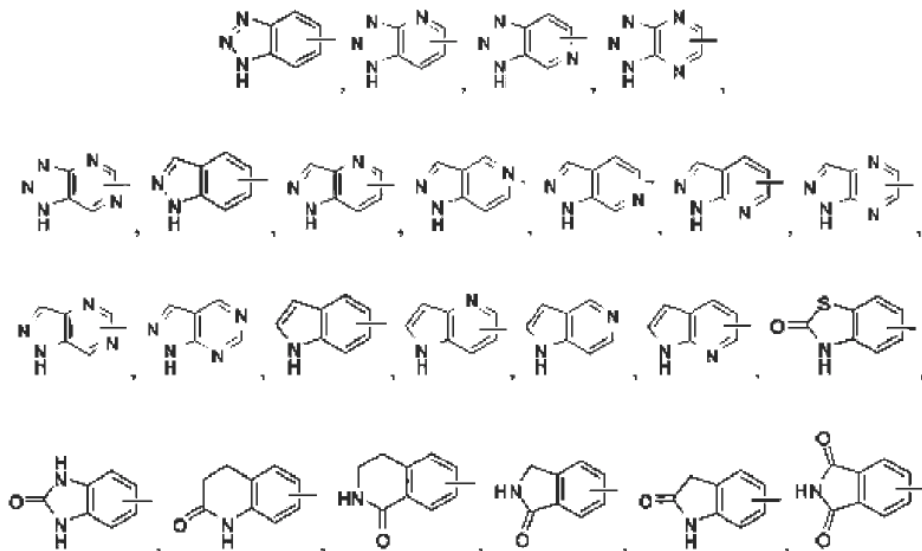
40 En algunos ejemplos, el anillo A es quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzotriazolilo, azabenzotriazolilo, benzoxazolilo, azabenzoxazolilo, bencisoxazolilo, azabencisoxazolilo, benzofuranilo, azabenzofuranilo, benzotienilo, azabenzotienilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, o purinilo; el anillo B es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o triazinilo; el anillo C es fenilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tialolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

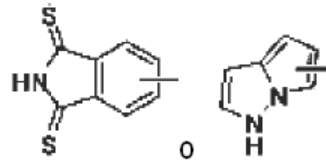
En algunos ejemplos, el anillo A es



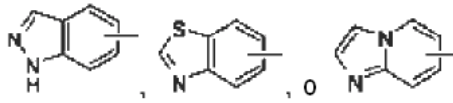


En algunos ejemplos, el anillo A es

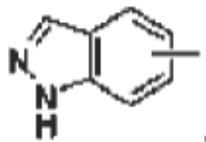




En algunos ejemplos el anillo A es

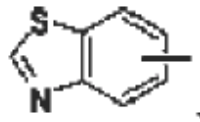


En algunos ejemplos, el anillo A es

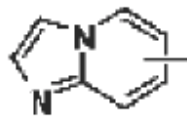


5

En algunos ejemplos, el anillo A es



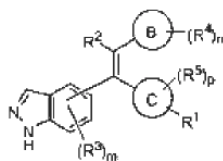
En algunos ejemplos, el anillo A es



10

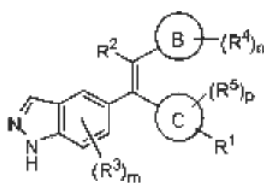
En algunos ejemplos el anillo A es indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazol, azabencimidazolilo, benzotriazolilo o azabenzotriazolilo.

El compuesto de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (II):

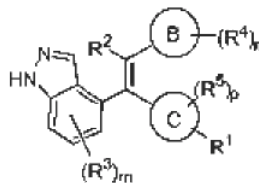


Fórmula (II).

El compuesto de Fórmula (II) puede tener la estructura de Fórmula (III) o (IV):

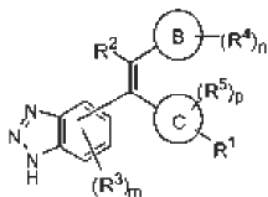


Fórmula (III).



o Fórmula (IV).

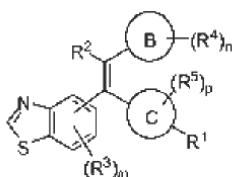
El compuesto de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (V):



Fórmula (V).

5

El compuesto de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (XI):



Fórmula (XI).

10 En algunos ejemplos, Y es $-C(=O)-Z$, tetrazolilo, piperidinilo sustituido opcionalmente, pirrolidinilo sustituido opcionalmente, $-NR^8R^9$, $-AR-OH$, $-SO_3H$, y $-P(=O)(OH)_2$ en donde AR es fenilo o heteroarilo monocíclico; Z es $-OH$, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NR^8S(=O)_2R^{10}$, o $-NHOH$; R^8 y R^9 es independientemente H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenoilo, o C_2-C_6 alquinoilo.

15 En algunos ejemplos, R^8 y R^9 es independientemente H, C_1-C_6 alquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6 alquenoilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6 alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6 fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6 heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6 cicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, R^8 y R^9 son independientemente H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6 alquinoilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, R^8 es H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, fenol sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, R^8 es H, C_1-C_6 alquilo, o

C₃-C₆cicloalquilo. En algunos ejemplos, R⁸ es H, o C₁-C₆alquilo. En algunos ejemplos, R⁸ y R^{8'} es independientemente H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, o C₂-C₆alquino. En algunos ejemplos, R⁸ es H o C₁-C₆alquilo.

En algunos ejemplos, el anillo C es fenilo, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros.

5 En algunos ejemplos, el anillo C es fenilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

En algunos ejemplos, el anillo C es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros.

En algunos ejemplos, el anillo C es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

En algunos ejemplos, el anillo C es fenilo.

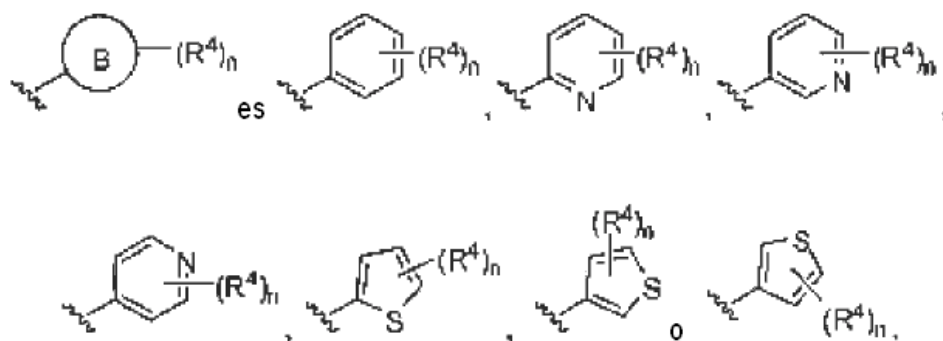
10 En algunos ejemplos, el anillo B es fenol, naftilo, indanilo, indenilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, inoliznilo, azainoliznilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzotriazolilo, azabenzotriazolilo, benzoxazolilo, azabenzoxazolilo, bencisoxazolilo, azabencisoxazolilo, benzofuranilo, azabenzofuranilo, benzotienilo, azabenzotienilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, o purinilo.

15 En algunos ejemplos, el anillo B es fenol, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros.

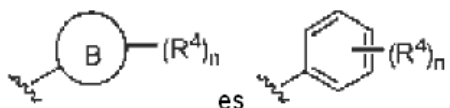
En algunos ejemplos, el anillo B es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o triazinilo. En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo, tienilo, o piridinilo. En algunos ejemplos, el anillo B es tienilo. En algunas realizaciones, el anillo B es piridinilo.

En algunos ejemplos, el anillo B es fenilo.

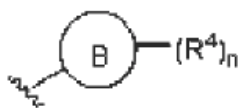
20 En algunos ejemplos,



En algunas realizaciones,

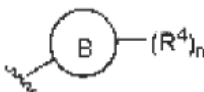


En algunas realizaciones,



es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-metil-3-clorofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metil-6-clorofenilo, 2-metil-3-fluorofenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-metil-5-fluorofenilo, 2-metil-6-fluorofenilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 2-trifluorometil-3-clorofenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2-trifluorometil-5-clorofenilo, 2-trifluorometil-6-clorofenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-ciano-4-metoxifenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 2-fenilfenilo, 3-fenilfenilo, 4-fenilfenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 4-metiltiofen-3-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 2-trifluorometiltiofen-3-ilo, 4-trifluorometiltiofen-3-ilo, 3-trifluorometiltiofen-2-ilo, 2-etiltiofen-3-ilo, 4-etiltiofen-3-ilo, 3-etiltiofen-2-ilo, 2-clorotiofen-3-ilo, 4-clorotiofen-3-ilo, 3-clorotiofen-2-ilo, 2-fluorotiofen-3-ilo, 4-fluorotiofen-3-ilo, 3-fluorotiofen-2-ilo, 2-cianotiofen-3-ilo, 4-cianotiofen-3-ilo, 3-cianotiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 2-etilpiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-cianopiridin-3-ilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 4-fluopiridin-3-ilo, 4-cloropiridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-ilo, 4-etilpiridin-3-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 4-trifluorometilpiridin-3-ilo, 4-cianopiridin-3-ilo, 4-hidroxipiridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 3-etilpiridin-4-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 3-trifluorometilpiridin-4-ilo, 3-cianopiridin-4-ilo, o 3-hidroxipiridin-4-ilo,

En algunos ejemplos,



es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-metil-3-clorofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metil-6-clorofenilo, 2-metil-3-fluorofenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-metil-5-fluorofenilo, 2-metil-6-fluorofenilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 2-trifluorometil-3-clorofenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2-trifluorometil-5-clorofenilo, 2-trifluorometil-6-clorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 2-fenilfenilo, 3-fenilfenilo, o 4-fenilfenilo.

En algunos ejemplos, el anillo B es fenilo y el anillo C es fenilo.

En algunos ejemplos, R^2 es halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10} + \text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{fluoroalquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{deuteroalquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilen-W}$, o $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalquilen-W}$. En algunos ejemplos, R^2 es $-\text{CN}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10} + -\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{fluoroalquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilen-W}$, o $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalquilen-W}$. En algunos ejemplos, R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_6\text{fluoroalquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilen-W}$, o $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalquilen-W}$. En algunos ejemplos, R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{deuteroalquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquilen-W}$, o $-\text{C}_1\text{-C}_2\text{fluoroalquilen-W}$. En algunos ejemplos, W es hidroxil, halógeno, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalcoxi}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalcoxi}$, o $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$. En algunos ejemplos, R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$ o $-\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquilen-W}$. En algunos ejemplos R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{fluoroalquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{deuteroalquilo}$, o $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$. En algunos ejemplos, R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$ o $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$. En algunos ejemplos, R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$.

En algunos ejemplos, R^2 es $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-\text{CH}_2\text{-W}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-W}$, o $-\text{CF}_2\text{W}$. En algunos ejemplos, R^2 es CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{-W}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-W}$, o $-\text{CF}_2\text{-W}$. En algunos ejemplos, R^2 es -

CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, ciclopropilo, o ciclobutilo. En algunos ejemplos, R² es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, ciclopropilo, o ciclobutilo. En algunos ejemplos, R² es CH₂CH₃, o ciclobutilo. En algunos ejemplos, R² es -CH₂CH₃.

5 En algunos ejemplos, W es hidroxilo, halógeno, CN, NO₂, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, o C₃-C₆cicloalquilo.

En algunos ejemplos, W es hidroxilo, halógeno, CN, NO₂, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, o C₆-C₆cicloalquilo. En algunos ejemplos, W es hidroxilo, F, Cl, -CN, -NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, o ciclobutilo.

10 En algunos ejemplos, el anillo C es fenilo; R² es halógeno, -CN, -NO₂, -S(O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆fluoroalquilo, C₁-C₆deuteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₁-C₄alquilenos-W, o -C₁-C₄fluoroalquilenos-W; W es hidroxilo, halógeno, CN, NO₂, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, o C₃-C₆cicloalquilo.

En algunos ejemplos, R² es halógeno, -CN, -NO₂, -S(O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆fluoroalquilo, C₁-C₆deuteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₁-C₄alquilenos-W, o -C₁-C₄fluoroalquilenos-W; W es hidroxilo, halógeno, CN, NO₂, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalcoxi, o C₃-C₆cicloalquilo.

15 En algunos ejemplos, R² es -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂, -CF₃, -CH₂CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂-W, -CH₂CH₂-W, o -CF₂-W; W es hidroxilo, F, Cl, -CN, -NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, o ciclobutilo.

20 En algunos ejemplos, R¹ es -C(R⁶)=C(R⁷)-Y; Y es C(=O)-Z o tetrazolilo; Z es -CH, -OR¹⁰, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(=O)₂R¹⁰, o -NHOH; R² es -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂-W, -CH₂CH₂-W, o -CF₂-W; W es hidroxilo, F, Cl, -CN, NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₃F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, o ciclobutilo; R⁶ es H, F, Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, o -CH₂CH₃; R⁷ es H, F, Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, o -CH₂CH₃.

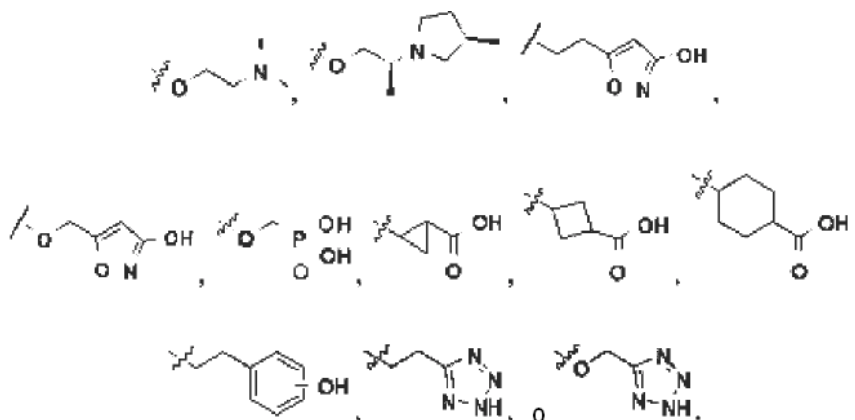
25 En algunos ejemplos, Z es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHSO₂CH₃ o -NHOH; R⁶ es H; R⁷ es H.

30 En algunos ejemplos el anillo A es benzotiazolilo; el anillo C es fenilo; R¹ es -C(R⁶)=C(R⁷)-Y; R² es C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, C₁-C₄deuteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, o -C₁-C₄alquilenos-W; W es hidroxilo, halógeno, CN, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, y C₃-C₆cicloalquilo; R⁶ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno; R⁷ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno.

En algunos ejemplos, cada R³ es independientemente halógeno, C₁-C₄alquilo, o C₁-C₄fluoroalquilo; cada R⁷ es independientemente halógeno, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, o C₁-C₄heteroalquilo; cada R⁸ es independientemente halógeno, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, o C₁-C₄heteroalquilo; R⁹ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆fluoroalquilo, o C₃-C₆cicloalquilo; R¹⁰ es C₁-C₆alquilo; m es 0, 1, o 2; n es 0, 1, 2, 3, o 4; y p es 0, 1, o 2,

35 En algunos ejemplos, R¹ es Y. En algunos ejemplos, Y es C(O)-OR¹⁰.

En algunos ejemplos, R' es



En algunos ejemplos, R¹ es -C(R⁶)=C(R⁷)-Y. En algunos ejemplos, R¹ es -CH=CH-Y. En algunos ejemplos, R¹ es -C(R⁶)=C(R⁷)-C(=O)-Z. En algunos ejemplos, R¹ es -CH=CH-C(=O)-Z.

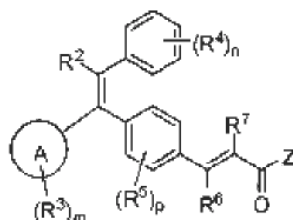
5 En algunos ejemplos, R¹ es -C(R⁶)=C(R⁷)-Y; Y es C(=O)-Z o tetrazolilo; Z es -OH, -OR¹⁰, -NR³R⁸, -NR⁸S(=O)₂R¹⁰, o -NHOH,

En algunos ejemplos, R⁶ es H, F, Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, o -CH₂CH₃; R⁷ es H, F, Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, o -CH₂CH₃.

En algunos ejemplos, R⁶ es H. En algunos ejemplos, R⁷ es H. En algunos ejemplos, R⁶ es H; y R⁷ es H.

10 En algunos ejemplos, Z es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHSO₂CH₃, o -NHOH. En algunos ejemplos, Z es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHSO₂CH₃ o -NHOH. En algunos ejemplos, Z es -OH, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

El compuesto de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (VI):



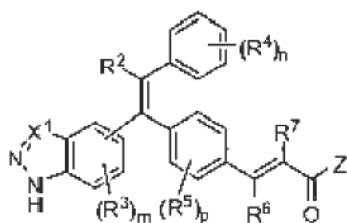
Fórmula (VI).

En algunos ejemplos, el anillo A es un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene de 1-5 átomos de N en el anillo bicíclico; Z es -OH, -OR¹⁰, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(=O)₂R¹⁰, o -NHOH.

15 En algunos ejemplos, el anillo A es indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzotriazolilo o azabenzotriazolilo.

En algunos ejemplos, el anillo A es indazolilo o benzotriazolilo.

El compuesto de Fórmula (VI) puede tener la estructura de Fórmula (VII):



Fórmula (VII)

en donde,

X¹ es CH, CR³ o N.

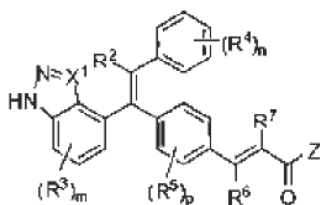
El compuesto de Fórmula (VII) puede tener la estructura de Fórmula (VIII):



Fórmula (VIII).

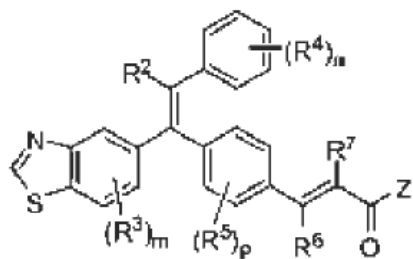
5

El compuesto de Fórmula (VII) puede tener la estructura de Fórmula (IX):



Fórmula (IX).

El compuesto de Fórmula (VI) puede tener la estructura de Fórmula (X):



Fórmula (X).

5 En algunos ejemplos, R^2 es $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 fluoroalquilo, C_1-C_4 deuteroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, $-C_1-C_4$ alquilenio-W, $-C_1-C_4$ fluoroalquilenio-W, $-C_3-C_6$ cicloalquilenio-W; W es hidroxilo, halógeno, CN, NO_2 , C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, y C_3-C_6 cicloalquilo; cada R^3 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-NO_2$, $-NR^8R^8$, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_3N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alqueno, C_2-C_4 alquino, C_1-C_4 fluoroalquilo, C_1-C_2 heteroalquilo, C_3-C_4 fluoroalcoxi, y C_1-C_4 alcoxi; R^6 es H, F, Cl, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$; R^7 es H, F, Cl, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$; m es 0, 1, o 2; n es 0, 1, o 2; y p es 0, 1, o 2.

10 En algunos ejemplos, Z es $-OH$, $-O(C_1-C_4$ alquilo), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquilo), o $-NHSO_2(C_1-C_2$ alquilo); R^2 es $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2-W$, $-CH_2CH_2-W$, o $-CF_2-W$; W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, ciclopropilo, o ciclobutilo; cada R^3 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alqueno, C_2-C_4 alquino, C_1-C_4 fluoroalquilo, C_1-C_4 heteroalquilo, C_1-C_4 fluoroalcoxi, y C_1-C_4 alcoxi; cada R^9 es independientemente seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo sustituido o no sustituido,; cada R^{10} es independientemente seleccionado de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo sustituido o no sustituido, y bencilo sustituido o no sustituido,.

20 En algunos ejemplos, Z es $-OH$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$; R^2 es $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-W$, o $-CF_2-W$; cada R^1 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alqueno, C_2-C_4 alquino, C_1-C_4 fluoroalquilo, C_1-C_4 heteroalquilo, C_1-C_4 fluoroalcoxi, y C_1-C_4 alcoxi.

25 En algunos ejemplos, cada R^3 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-NO_2$, $-NR^8R^8$, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-OC(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)R^{10}$, $-NR^9C(=O)OR^{10}$, C_1-C_6 alquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6 alqueno sustituido o no sustituido, C_2-C_6 alquino sustituido o no sustituido, C_1-C_6 fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6 heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6 fluoroalcoxi sustituido o no sustituido, y C_1-C_6 alcoxi sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, cada R^3 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-NO_2$, $-NR^8R^8$, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OCO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-OC(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)R^{10}$, $-NR^9C(=O)OR^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 fluoroalcoxi, y C_1-C_6 alcoxi. En algunos ejemplos, cada R^3 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 fluoroalcoxi, y C_1-C_6 alcoxi.

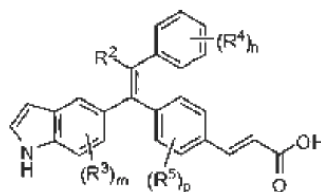
En algunos ejemplos, m es 0, 1, 2, o 3. En algunos ejemplos, m es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 0 o 1.

En algunos ejemplos, n es 0, 1, 2, o 3. En algunos ejemplos, n es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, n es 0 o 1.

35 En algunos ejemplos, p es 0, 1, 2, o 3. En algunos ejemplos, p es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, p es 0 o 1.

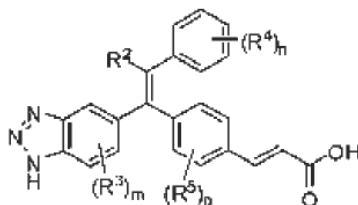
En algunos ejemplos, X^1 es CH o CR^3 . En algunos ejemplos, X^1 es CH.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (XIV):



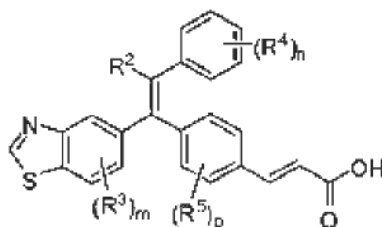
Fórmula (XIV).

40 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (XII) tiene la estructura de Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (XV).

El compuesto de Fórmula (X) puede tener la estructura de Fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (XVI).

5 En algunos ejemplos, cada R^3 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$; cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, CH_2OH , $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$; cada R^5 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$; m es 0 o 1; n es 0, 1, o 2; y p es 0 o 1.

10 En algunos ejemplos, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2-W$, o $-CH_2CH_2-W$; W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En algunos ejemplos W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; cada R^4 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o $-OCH_3$; m es 0; n es 0, 1, o 2; y p es 0.

En algunos ejemplos, R^2 es $-CH_2-CH_3$ o ciclobutilo; cada R^4 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$; m es 0; n es 0, 1, o 2; y p es 0.

15 El compuesto de Fórmula (1) puede tener la estructura de Fórmula (XVII): En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente F o Cl.

En algunas realizaciones, cada R^5 es independientemente halógeno, C_1-C_4 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo. En algunas realizaciones, cada R^5 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$.

20 En algunas realizaciones, m es 0 o 1. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2.

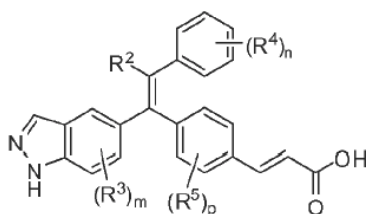
En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1.

25 En algunas realizaciones, Z es $-OH$; R^6 es H, $-CH_3$, F, o Cl; R^7 es H, $-CH_3$, F, o Cl; cada R^3 es independientemente halógeno, C_1-C_4 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo; cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 fluoroalquilo, o C_1-C_4 heteroalquilo; cada R^5 es independientemente halógeno, C_1-C_4 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo; m es 0 o 1; n es 0, 1, o 2; y p es 0 o 1.

En algunas realizaciones, R² es C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, C₁-C₄deuteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, o -C₁-C₄alquilenio-W; W es hidroxilo, halógeno, CN, C₁-C₄alcoxi, o C₃-C₆cicloalquilo. En algunas realizaciones, R² es C₁-C₄alquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, o C₁-C₄deuteroalquilo. En algunas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CD₃, -CH₂CD₃, -CD₂CD₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂-W, o -CH₂CH₂-W; W es hidroxilo, F, Cl, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas realizaciones, W es hidroxilo, F, Cl, -CN, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CD₃, -CH₂CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂-W, o -CH₂CH₂-W. En algunas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂CD₃, o ciclopropilo.

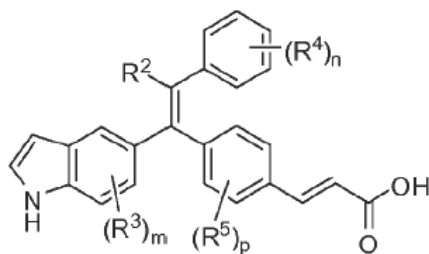
En algunas realizaciones, Z es -OH; R⁶ es H; R⁷ es H; m es 0; n es 0, 1, o 2; y p es 0.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (XII) tiene la estructura de Fórmula (XIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



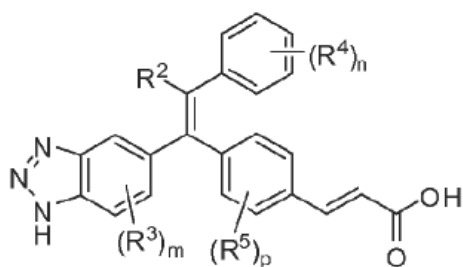
Fórmula (XIII).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (XII) tiene la estructura de Fórmula (XIV), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



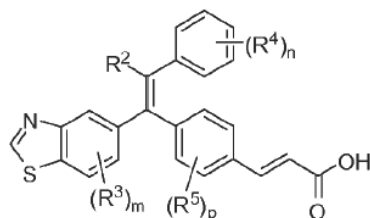
Fórmula (XIV).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (X) tiene la estructura de Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (XV).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (X) tiene la estructura de Fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo:



Fórmula (XVI).

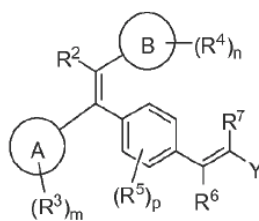
- 5 En algunas realizaciones, cada R^3 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$; cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$; cada R^5 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$; m es 0 o 1; n es 0, 1, o 2; y p es 0 o 1.

En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_3$, $-CHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2-W$, o $-CH_2CH_2-W$; W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

- 10 En algunas realizaciones, W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; cada R^4 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o $-OCH_3$; m es 0; n es 0, 1, o 2; y p es 0.

En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_2CH_3$ o ciclobutilo; cada R^4 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$; m es 0; n es 0, 1, o 2; y p es 0.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (1) tiene la estructura de Fórmula (XVII):



Fórmula (XVII)

15

en donde

el anillo A es heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros;

el anillo B es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

Y es $-C(=O)-Z$, tetrazolilo, o bioisómero de ácido carboxílico;

- 20 Z es $-OH$, $-OR^{10}$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(=O)_2R^{10}$, $-NHOH$ o $-NR^8OR^{10}$;

R^2 es halógeno, CN, NO_2 , $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, C_1-C_6 deuteroalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 fluoroalcoxi, C_3-C_6 cicloalquilo, $-C_1-C_4$ alquilenno-W, $-C_1-C_4$ fluoroalquilenno-W, $-C_3-C_6$ cicloalquilenno-W;

W es hidroxilo, halógeno, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, y C_3-C_6 cicloalquilo;

- 25 cada R^3 , R^4 , R^5 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-NO_2$, $-NR^8R^8$, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2N(R^9)_2$, $-C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OCO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-OC(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(=O)R^{10}$, $-NR^9C(=O)OR^{10}$, C_1-C_6 alquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6 alquilenno sustituido o no

sustituido, C₂-C₆alquinilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalcoxi sustituido o no sustituido, C₁-C₆alcoxi sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

R⁶ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno;

5 R⁷ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno;

R⁸ y R^{8'} es independientemente H, C₁-C₆alquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₆alquenilo sustituido o no sustituido, C₂-C₆alquinilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₃-C₁₀cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₁₀heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido,;

10 cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, C₁-C₆alquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₃-C₁₀cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₁₀heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y bencilo sustituido o no sustituido,;

15 cada R¹⁰ es independientemente seleccionado de C₁-C₆alquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆heteroalquilo sustituido o no sustituido, C₁-C₆fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C₃-C₁₀cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₁₀heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y bencilo sustituido o no sustituido,;

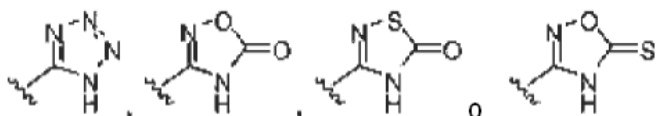
m es 0, 1, o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

20 p es 0, 1, o 2.

En algunos ejemplos, el anillo A es indolizínico, azaindolizínico, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzotriazolilo, azabenzotriazolilo, benzoxazolilo, azabenzoxazolilo, bencisoxazolilo, azabencisoxazolilo, benzofuranilo, azabenzofuranilo, benzotienilo, azabenzotienilo, benzotiazolilo, o azabenzotiazolilo; el anillo B es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o triazinilo, Y es -C(=O)-Z,

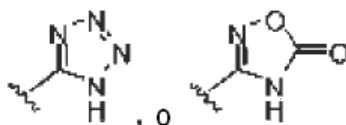
25



Z es -OH, -OR¹⁰, -NR⁸R^{8'}, o-NR⁸S(=O)₂R¹⁰; R² es C₁-C₆alquilo, C₁-C₆fluoroalquilo, C₁-C₆deuteroalquilo, o C₃-C₆cicloalquilo; cada R³ es independientemente halógeno, C₁-C₄alquilo, o C₁-C₄fluoroalquilo; cada R⁴ es independientemente seleccionado de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -C(=O)N(R⁹)₂, C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alquenilo, C₂-C₄alquinilo, C₁-C₄fluoroalquilo, C₁-C₄heteroalquilo, C₁-C₂fluoroalcoxi, y C₁-C₄alcoxi; cada R⁵ es independientemente halógeno, C₁-C₄alquilo, o C₁-C₄fluoroalquilo; R⁶ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno; R⁷ es H, C₁-C₄alquilo, o halógeno, R⁸ y R^{8'} es independientemente H o C₁-C₆alquilo; cada R⁹ es independientemente seleccionado de H y C₁-C₆alquilo; R¹⁰ es C₁-C₆alquilo; p es 0 o 1.

30

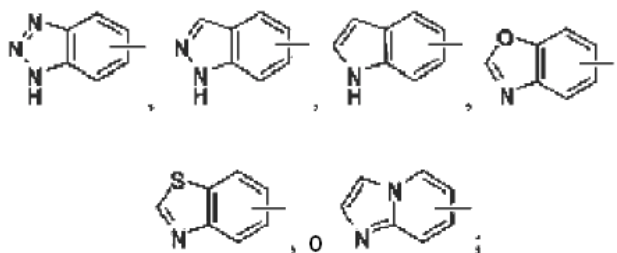
En algunos ejemplos, el anillo A es indazolilo, o benzotiazolilo; el anillo B es fenilo, tienilo, o piridinilo; Y es -C(=O)-Z,



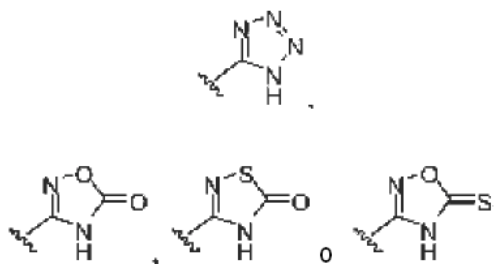
35

5 Z es $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, o $-\text{NR}^8(\text{=O})_2\text{R}^{10}$; R^2 es $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo o $\text{C}_3\text{--C}_6$ cicloalquilo; cada R^3 es independientemente halógeno, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilo, o $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalquilo; cada R^4 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S(=O)R}^{10}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{C(=O)R}^{10}$, $-\text{OC(=O)R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C(=O)N(R}^9)_2$, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilo, $\text{C}_2\text{--C}_4$ alquenoilo, $\text{C}_2\text{--C}_4$ alquinilo, $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalquilo, $\text{C}_1\text{--C}_4$ heteroalquilo, $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalcoxi, y $\text{C}_1\text{--C}_4$ alcoxi; cada R^5 es independientemente halógeno, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilo, o $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalquilo; R^6 es H; R^7 es H; R^8 y R^8 es independientemente H o $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo; cada R^9 es independientemente seleccionado de H y $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo; R^{10} es $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo; p es 0.

En algunos ejemplos, el anillo A es



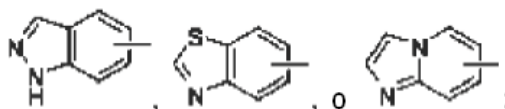
el anillo B es fenilo, tienilo, o piridinilo; Y es $-\text{C(=O)}-\text{Z}$,



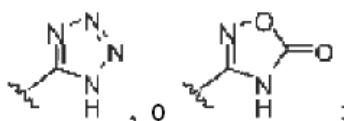
10

15 Z es $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, o $-\text{NR}^8\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$; R^2 es $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{--C}_6$ fluoroalquilo, $\text{C}_1\text{--C}_6$ deuteroalquilo, o $\text{C}_3\text{--C}_6$ cicloalquilo; cada R^3 es independientemente halógeno, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilo, o $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalquilo; cada R^4 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S(=O)R}^{10}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{C(=O)R}^{10}$, $-\text{OC(=O)R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C(=O)N(R}^9)_2$, $\text{C}_1\text{--C}_2$ alquilo, $\text{C}_2\text{--C}_4$ alquenoilo, $\text{C}_2\text{--C}_4$ alquinilo, $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalquilo, $\text{C}_1\text{--C}_4$ heteroalquilo, $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalcoxi, y $\text{C}_1\text{--C}_4$ alcoxi; cada R^5 es independientemente halógeno, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilo, o $\text{C}_1\text{--C}_4$ fluoroalquilo; R^6 es H, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilo, o halógeno; R^7 es H, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilo, o halógeno; R^8 y R^8 es independientemente H o $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo; cada R^9 es independientemente seleccionado de H y $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo; R^{10} es $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo; p es 0 o 1.

En algunos ejemplos, el anillo A es



20 el anillo B es fenilo, tienilo, o piridinilo; Y es $-\text{C(=O)}-\text{Z}$,

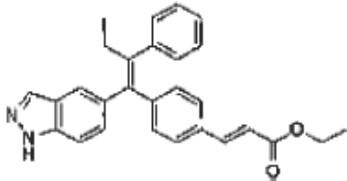
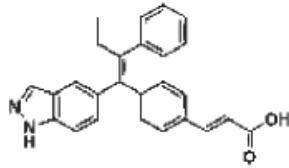
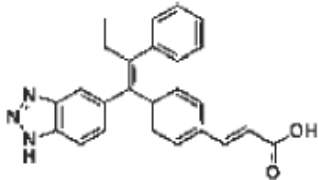
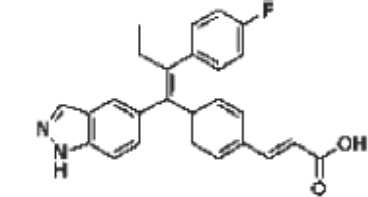
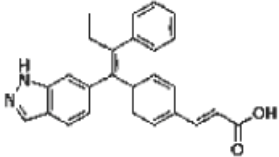


5 Z es $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, $\text{o}-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$; R^2 es C_1-C_6 alquilo o C_3-C_6 cicloalquilo; cada R^1 es independientemente halógeno, $-\text{CN}$, C_1-C_2 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo; cada R^4 es independientemente seleccionado de H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10}$, CO_2R^9 , $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alqueno, C_2-C_4 alquino, C_1-C_4 fluoroalquilo, C_1-C_4 heteroalquilo, C_1-C_4 fluoroalcoxi, y C_1-C_4 alcoxi; cada R^5 es independientemente halógeno, C_1-C_4 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo; R^6 es H; R^7 es H; R^8 y R^9 es independientemente H o C_1-C_6 alquilo; cada R^9 es independientemente seleccionado de 11 y C_1-C_6 alquilo; R^{10} es C_0-C_6 alquilo; p es 0.

A lo largo de la especificación, grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por un experto en el campo para proveer unidades estructurales y compuestos estables.

10 El compuesto de Fórmula (I) puede tener la estructura de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII), Fórmula (XIV) Fórmula (XV), Fórmula (XVI) o Fórmula (XVII).

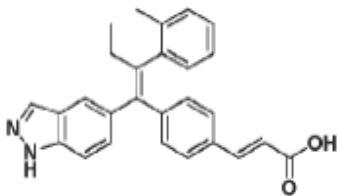
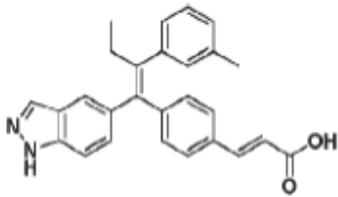
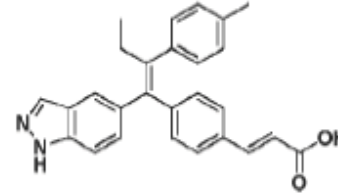
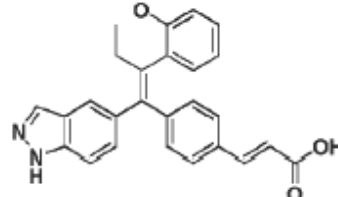
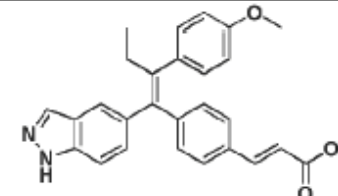
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XII) es un compuesto presentado en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) son denotados con un (*).

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
1	3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		423
2	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		395
3	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
4	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
5 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		395

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
6	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Clorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
7	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		425
8	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Hidroximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		425
9	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Hidroximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		425
10	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-(Hidroximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		425

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
11	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(o-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
12	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
13	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(p-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
14	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		425
15	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		425

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
16	Ácido ((E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
17	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Clorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
18 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-4-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		395
19	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
20	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		413

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
21 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-4-il)-2-(o-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
22 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-1-(1H-indazol-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
23 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(tiofen-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		401
24 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(tiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		401
25 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(piridin-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		396

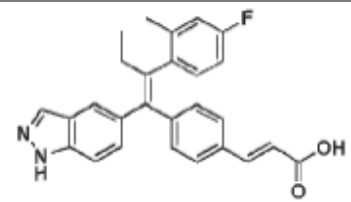
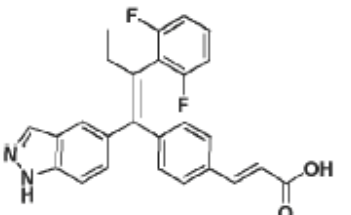
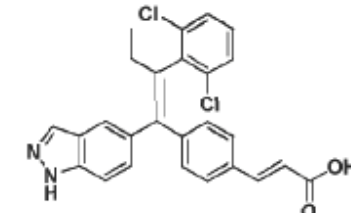
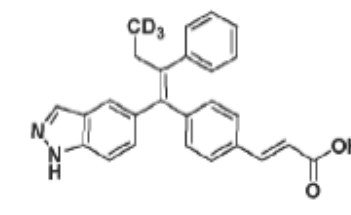
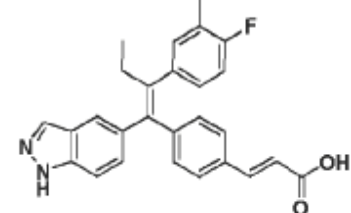
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
26	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Etilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico		423
27	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico		463
28 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-([1,1'-Bifenil]-2-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico		471
29	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilico		429
30 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico		447

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
31 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
32	Ácido (E)-3-(4((E)-2-(2-Cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		420
33	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		431
34	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-3-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		447
35	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		407

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
36	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		427
37	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,6-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		431
38	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,6-Diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		463
39	Ácido (E)-3-(4-((E)-4,4,4-Trideutero-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		398
40	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		427

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
41	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(5-Fluoro-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		427
42	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,3-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		431
43	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,5-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		431
44	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		447
45	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-6-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		443

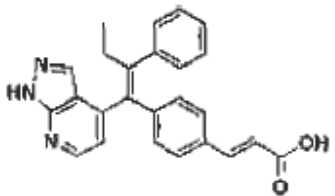
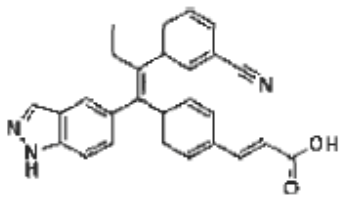
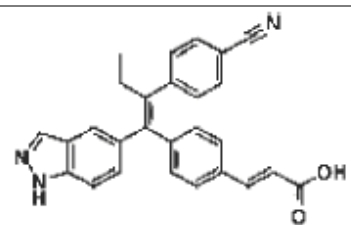
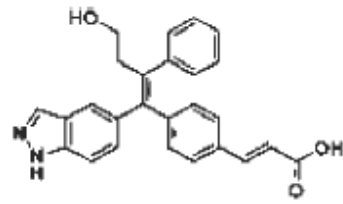
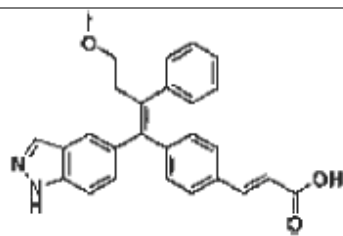
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
46	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
47	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
48	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
49	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
50 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(naftalen-1-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		445

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
51	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
52	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
53	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Cloro-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		443
54	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico		381
55	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico		409

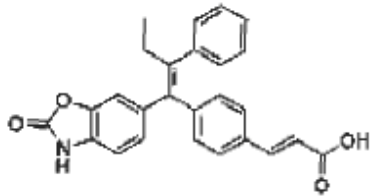
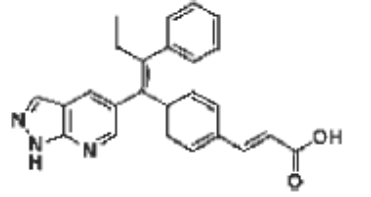
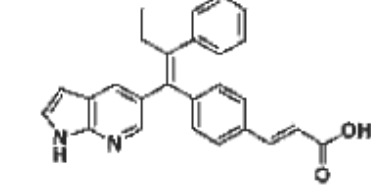
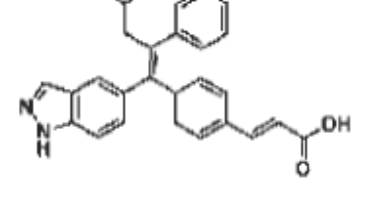
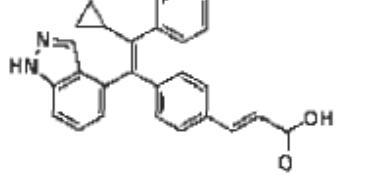
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
56 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
57	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		420
58	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		420
59	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		411
60	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-4-metoxi-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		425

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
61	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-3-metoxi-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico		411
62 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		438
63	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
64	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		394
65	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		429

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
66 *	Ácido (E)-3-(4((E)-1-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		412
67 *	Ácido (E)-3-(4((E)-2-Fenil-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
68 *	Ácido (E)-3-(4((E)-2-Fenil-1-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		395
69	Ácido (E)-3-(4((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-4-metil-2-fenilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico		423
70 *	Ácido (E)-3-(4((E)-2-Ciclopropilo-1-(1H-indazol-4-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		407

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
71 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-2-ciclopropilo-1-(1H-indazol-4-il)vinil)fenil)acrílico		441
72	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		448
73 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclopropilo-1-(1H-indazol-4-il)vinil)fenil)acrílico		459
74	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
75 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		428

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
76	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopentilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		435
77	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclohexilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		449
78	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
79	Ácido (E)-3-(4-((E)-3-Ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico y		421
80	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-2-ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		441

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
81 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1H-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
82	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
83 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		395
84	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilhex-1-en-1-il)fenil)acrílico		423
85	Ácido (E)-3-(4-((E)-3-Ciclopentilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico		449

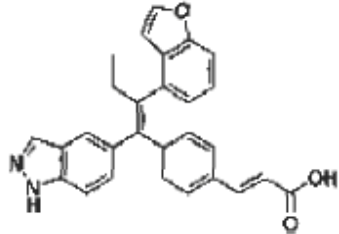
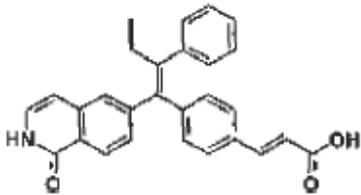
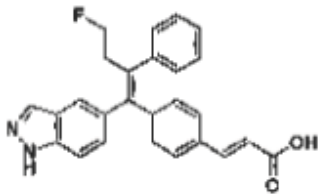
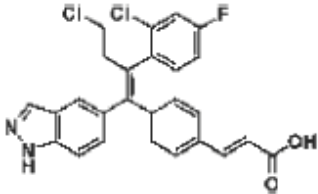
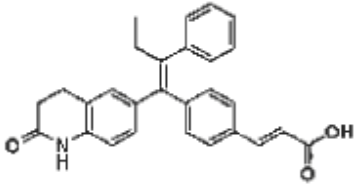
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
86 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-Fluoro-1H-indazol-4-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
87	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-en-1-il)fenil)acrílico		465
88 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
89 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		448
90 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Oxo-2,3-dihidroisoquinolin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		422

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
91	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
92	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Fluoro-1H-indol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		412
93	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)-4-metilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico		475
94	Ácido (E)-3-(4-((Z)-3,3-Difluoro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico		417
95	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		465

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
96 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Benzofuran-4-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		435
97 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1-Oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		422
98	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Fluoro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
99	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481
100 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenilo]acrílico		424

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
101 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(2-Oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		426
102 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		422
103 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Oxo.3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		442
104 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Oxoisoindolin-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		410
105 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		422

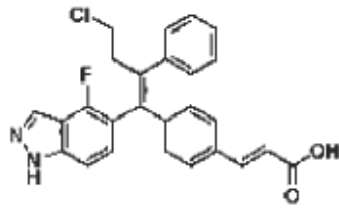
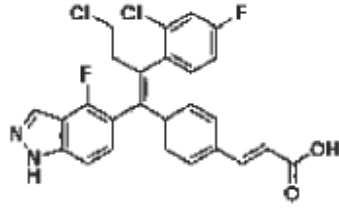
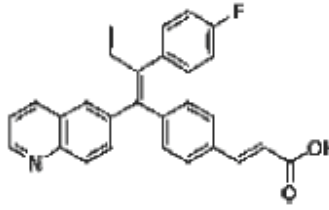
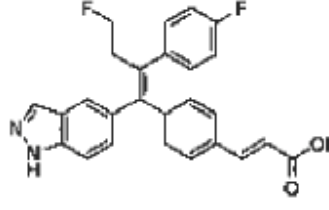
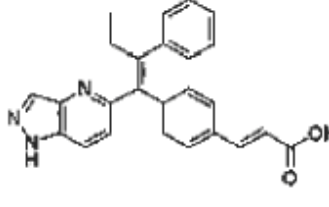
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
106	Ácido (E)-3-(4-((Z)-3,3,3-Trifluoro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico		no observado
107 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		no observado
108	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-floro-2-metilfenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		445
109	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		461
110 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1-Oxoisindolin-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		410

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
111	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)vinil)fenil)acrílico		457
112	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		473
113	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481
114	Ácido (E)-3-(4-((Z)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-3,3-difluoro-1-(1H-indazol-5-il)prop-1-en-1-il)fenil)acrílico		469
115	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		425

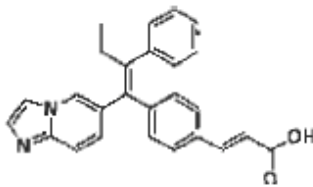
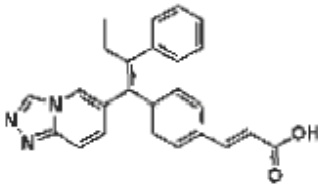
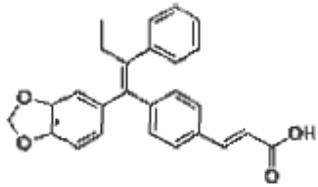
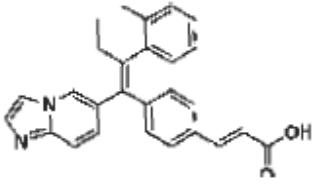
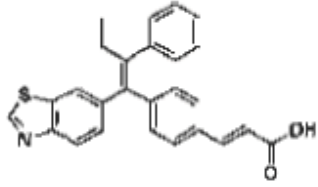
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
116	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		447
117	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		499
118 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluorofenil)-1-(quinolin-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		406
119	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Fluoro-2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		431
120 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		396

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
121	Ácido (E)-3-(4-((E)-4-Fluoro-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		431
122 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		411
123 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Naftalen-2-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		404
124 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(quinoxalin-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		407
125 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		395

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
126 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		395
127 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-([1,2,4]-Triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
128 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		397 (ES-)
129 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(o-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
130 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		412

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
131 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
131 *	Ácido (E)-3-(4((E)-2-Fenil-1-(tetrazolo[1,5-a]piridin-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		397
133 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		395
134 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
135 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		395

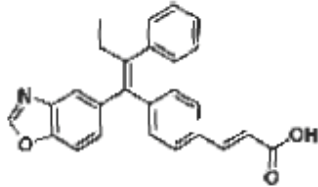
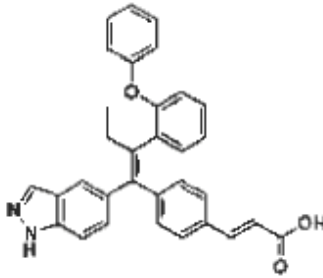
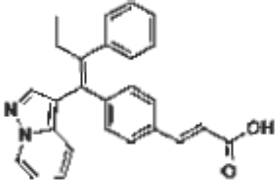
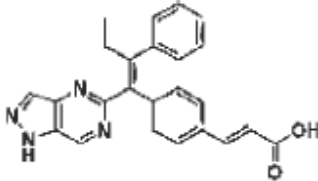
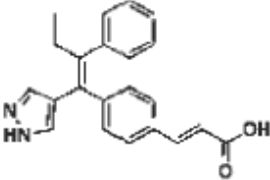
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
136 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
137 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		397
138 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-([1,2,3]Triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
139	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-5-metoxi-2-fenilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico		439
140	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-6-metoxi-2-fenitex-1-en-1-il)fenil)acrílico		453

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
141 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		412
142 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[b]tiofen-2-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		409
143 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1-fenil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		471
144 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
145 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1-(piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		472

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
146 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]oxazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
147 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		487
148 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)but-1-il)fenil)acrílico		395
149 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		397
150 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Carboximetoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		345

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
151	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)-3-metilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		461
152 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-Hidroxipiridin-3-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		372
153	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		479
154 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2-(4-metiltiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
155	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		421

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
156 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]isotiazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		412
157	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclobutilo-1-(1H-indazol-5-il)vinilfenil)acrílico		473
158	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		413
159 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(2-Metilbenzo[d]biazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		426
160 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		507

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
161 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		507
162 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-(5-(metilsulfonyl)piridin-2-il)oxi)fenil)vinil)fenil)acrílico		592
163 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Metoxibenzofuran-3-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		No observado
164 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-metoxibenzofuran-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		477
165	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		439

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
166	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		465
167	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclobutilo-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		491
168 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Isoquinolin-7-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico		405
169 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzofurin-2-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		447
170 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1(Benzofuran-3-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		447

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
171	3-(4-((E)-2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		441
172 *	3-(4-((E)-1-(1H-indazol-6-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		423
173	3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		453
174	3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		453
175 *	3-(4-((E)-1-(1H-Indalol-4-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		423

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
176	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-2-metilacrílico		409
177	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-3-metilfenil)acrílico		409
178	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-metilfenil)acrílico		409
179	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-clorofenil)acrílico		429
180 *	Ácido (E)-3-(6-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)naftalen-2-il)acrílico		445

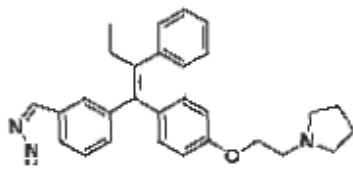
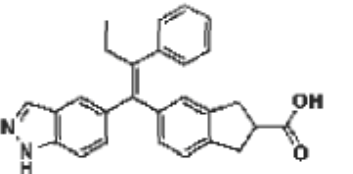
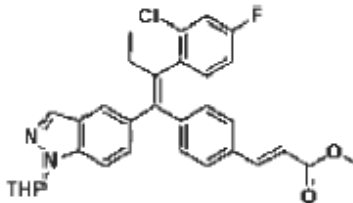
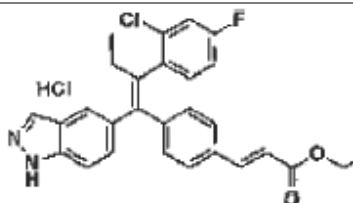
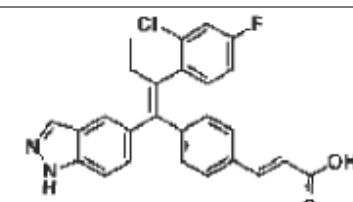
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
181	Ácido (Z)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-on-1-il)fenil)-2-fluoroacrílico		413
182	Ácido (Z)-3-(4-((E)-1-(1H-1-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-2-cloroacrílico		429
183	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-3-Fluorofenil)acrílico		413
184	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-fluorofenil)acrílico		413
185	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)acrílico		463

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
186 *	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)tiofen-2-il)acrílico		401
187	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-3-metoxifenil)acrílico		425
188	Ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-metoxifenil)acrílico		425
189 *	Ácido (E)-3-(5-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)acrílico		396
190	Ácido (E)-2-(4-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)acético		399

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
191 *	(E)-5-(2-Fenil-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)but-1-en-1-il)-1H-indazol		438
192 *	Ácido (E)-5-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico		409
193 *	3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		475 [(M-THP+H) ⁺ H] ⁺
194	Clorhidrato de 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo		475
195	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico		447

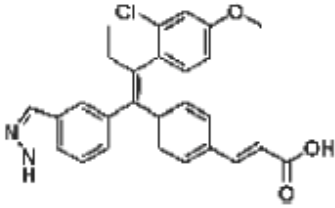
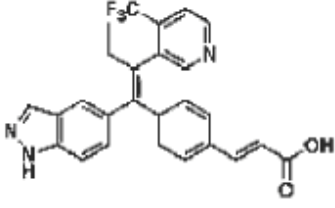
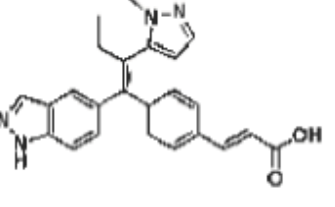
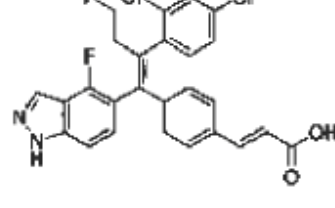
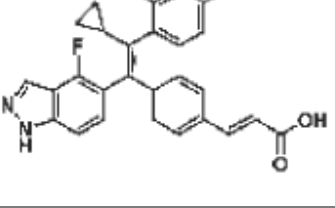
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
196	3-(4-((E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Étilo		49
197	Ácido (E)-3(4-(E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		463
198	Ácido (E)-3(4((E)-2-(4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		497
199	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		459
200	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
201	Ácido (E)-3-(4-(1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluoro-2-(trifluometil)fenil)butil)fenil)acrílico		499
203	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481
203	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		515
204 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cloropiridin-4-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		430
205	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-4-fluoro-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		465

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
206	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		459
207 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		464
208 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		399
209	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-4-fluoro-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		499
210	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		493

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
211	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		477
212 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Dimetilcarbamoil)-2-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		484
213 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluoro-4-(metilcarbamoil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		470
214 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metiltiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		415
215	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		475

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
216	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-3-ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		455
217 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metilpiridin-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		410
218 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metilpiridin-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		410
219 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(pirazin-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		397
220 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(pirimidin-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		397

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
221 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		400
222 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		464
223 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metiltiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		415
224 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Cloropiridin-4-il)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		448
225 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(isotiazol-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		402

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
226 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-metilpiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		410
227 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(5-metiltiofen-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		415
228	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metil-5-(metilsulfonyl)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		487
229 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metiltiazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		416
230 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cloropiridin-4-il)-4-fluoro-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		448

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
231 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		414
232 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		463
233 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481
234	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		439
235	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		443

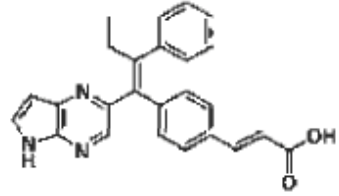
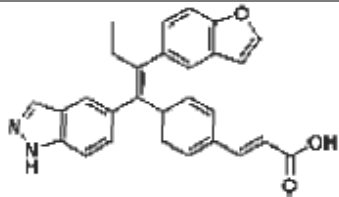
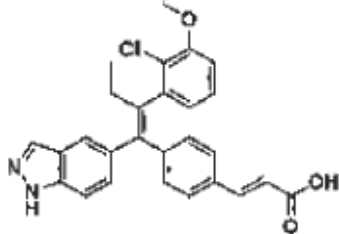
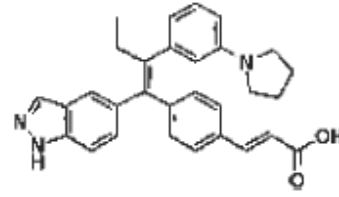
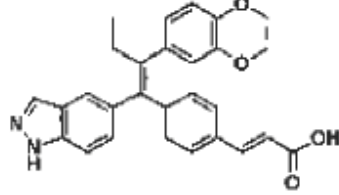
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
236 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		426
237	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		459
238	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		491
239	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-3,3,4,4,4-pentadeutero-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		468
240 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		439

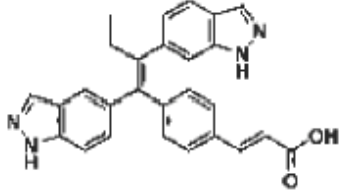
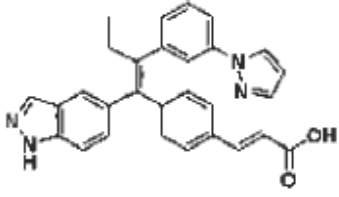
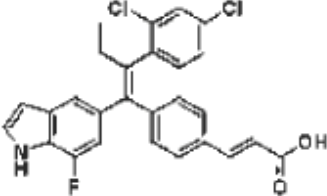
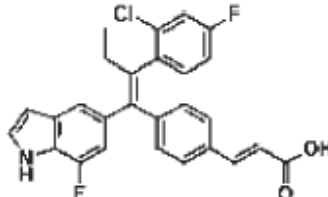
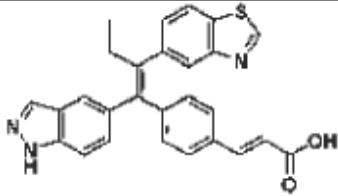
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
241 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-metiltiofen-2-il)but-1-en-il)fenil)acrílico		415
242 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-metiltiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		433
243	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(metilsulfonil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		473
244	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481
245 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cloropiridin-4-il)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		448

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
246 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(5H-pirolo[2,3-b]pirazin-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		396
247 *	Ácido (E)-3-((E)-2-(Benzofuran-5-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		435
248	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		459
249	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		464
250 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		453

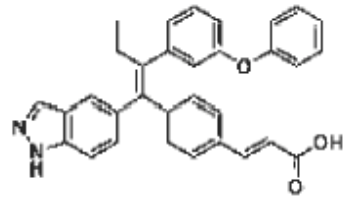
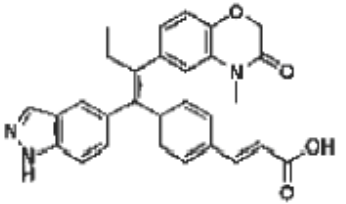
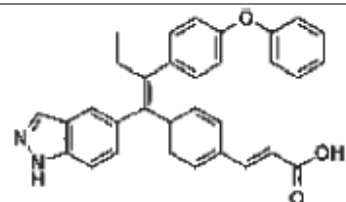
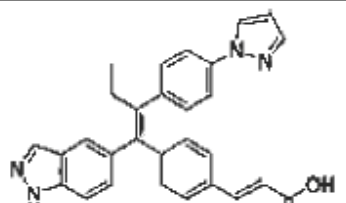
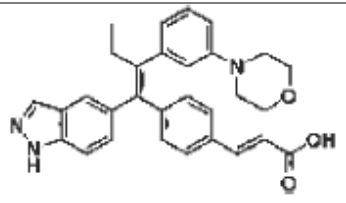
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
251 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(1H-indazol-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		435
252	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(1H-Pirazol-1-il)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		461
253	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		478
254	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indom-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		no observado
255 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Benzo[d]tiazol-5-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		452

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+M] ⁺
256 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		437
257 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-4-metil-2-(4-metiltiofen-3-il)pent-1-en-1-il)fenil)acrílico		443
258 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		449
259 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		452
260 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(1H-indazol-5-y)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		435

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+M] ⁺
261 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		487
262 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		480
263 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		487
264 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(1H-Pyrazol-1-il)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		461
265 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-morfolinofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		480

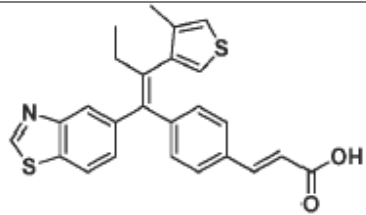
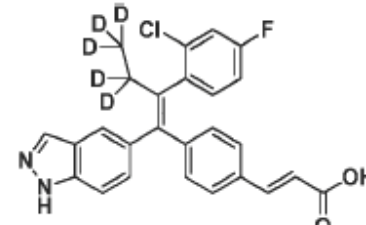
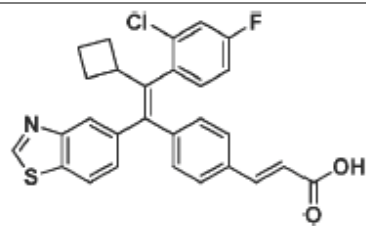
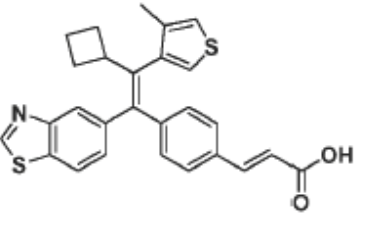
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+M] ⁺
266 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(quinoxalin-6-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		447
267 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorotiofen-3-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		435
268 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Benzo[b]tiofen-2-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		451
269 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(4-Fluorofenoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		505
270 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		470

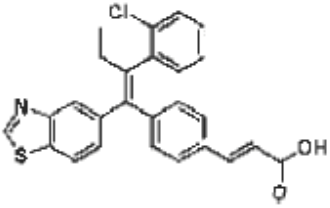
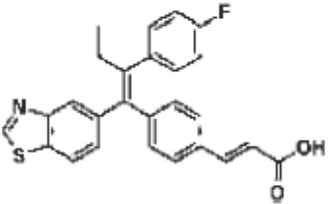
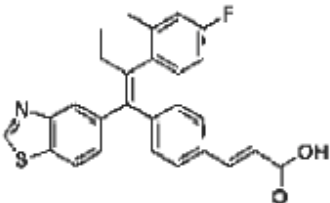
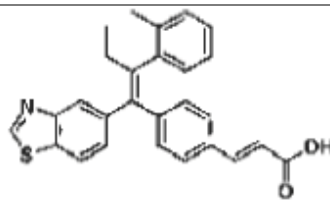
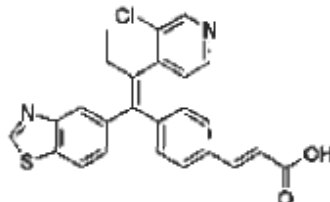
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+M] ⁺
271 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(5-feniltiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		477
272*	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Benzo[b]tiofen-5-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		451
273*	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		466
274*	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,5-Dimetiltiofen-3-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		429
275*	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		464

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+M] ⁺
276*	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(4-metiltiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		432
277	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-3,3,4,4,4-pentadeutero-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		452
278*	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclobutilovinil)fenil)acrílico		490
279*	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-ciclobutilo-2-(4-metiltiofen-3-il)vinil)fenil)acrílico		458

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
280 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(2-clorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		446
281 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		430
282 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		444
283 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(o-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		426
284 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(3-cloropiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		447

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
285 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(3-cloropiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		473
286 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-ciclobutilo-2-fenilvinil)fenil)acrílico		438
287 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-oxoisindolin-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		462
288	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(4-((trifluorometil)sulfonyl)fenoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		527
289 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(quinolin-7-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		458

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
290 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pirimidin-2-iloxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		489
291 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-fenoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		521
292 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		488
293 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		489
294 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-3-fenoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		505

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
295 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Fluoro-4-fenoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		505
296 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		506
297 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metil-5-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		501
298 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluoro-3-fenoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		505
299 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(3-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		504

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
300 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		505
301 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(3-(pirazin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		506
302	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(trifluorometil)sulfinil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		511
303	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cianopiridin-4-il)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		421
304 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		464

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
305 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cloropiridin-4-il)-2-ciclobutilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		456
306 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cloropiridin-4-il)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		448
307 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Cloropiridin-4-il)-2-ciclobutilo-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico		474
308	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		454
309	Ácido (E)-3-(4-((E)-(2-Ciano-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		438

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
310	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Ciano-4-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		488
311 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclobutilo-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)vinil)fenil)acrílico		473
312 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-metiltiofen-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		433
313 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-metiltiofen-3-il)vinil)fenil)acrílico		459
314 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Benzo[d]isotiazol-5-il)-1-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		452

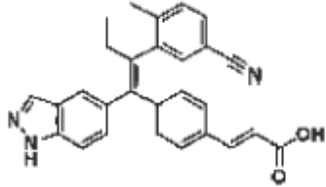
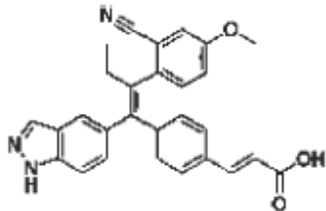
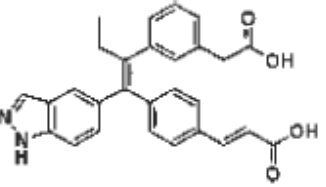
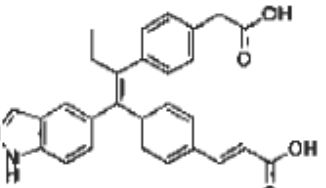
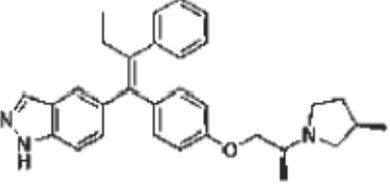
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
315 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		488
316 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		488
317 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Bencilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		485
318 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metil-3-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		501
319 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metil-4-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		501

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
320 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-metil-4-fenoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		50]
321 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		565
322	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		454
323	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Ciano-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		434
324	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Ciano-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		434

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
325	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(5-Ciano-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		434
326	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Ciano-4-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		450
327	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Carboximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		453
328	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Carboximetilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		453
329 *	5-((E)-1-(4-((S)-2-((R)-3-Metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1H-indazol		466

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
330 *	5-((E)-2-(2-Clorofenil)-1-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)but-1-en-1-il)-1H-indazol		500
331 *	5-((E)-2-(3-Cloropiridin-4-il)-1-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)but-1-en-1-il)-1H-indazol		501
332 *	Ácido (E)-1-(4-(2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)ciclopropanocarboxílico		477
333 *	(E)-5-(4-(2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)isoxazol-3-ol		460
334 *	(E)-3-(4-(2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)isoxazol-5-ol		460

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
335	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Hidroxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		411
336	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Hidroxifenil)-1-(1H)-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		411
337	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Hidroxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		411
338	Ácido (E)-3-(4-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)propanoico		397
339 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-metoxietoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		469

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
340 *	Ácido (E)-3-(4-(E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(3-metoxipropoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		483
341 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		469
342 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		483
343 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		526
344 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		513

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
345	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Ciclohexiloxi)fenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		511
346	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Butoxifenil-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		467
347 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Carboximetoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		469
348 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Carboximetoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		469
349	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(pentiloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
350	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Hexiloxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		495
351 *	Ácido 4-(3-((E)-1-(4-((E)-2-Carboxivinil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-2-il)fenoxi)butanoico		497
352 *	Ácido 5-(3-((E)-1-(4-((E)-2-Carboxivinil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-2-il)fenoxi)pentanoico		511
353 *	Ácido 4-(4-((E)-1-(4-((E)-2-Carboxivinil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-2-il)fenoxi)butanoico		497
354 *	Ácido 5-(4-((E)-1-(4-((E)-2-Carboxivinil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-2-il)fenoxi)pentanoico		511

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
355	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Butoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		467
356	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pentiloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		481
357	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-(Hexiloxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		495
358 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Benciloxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		501
359 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		502

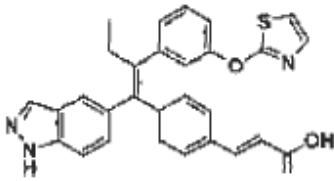
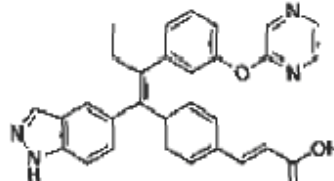
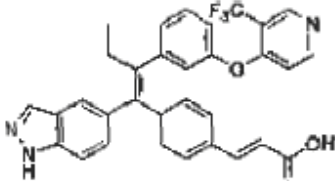
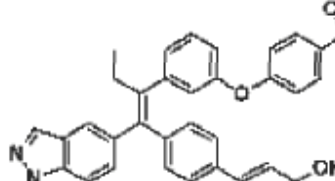
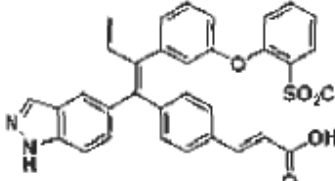
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	L-CMS [M+H] ⁺
360 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(2-Hidroxietoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		455
361	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		473
362 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		488
363 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(pirimidin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		489
364	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(pirimidin-4-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		489

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	L-CMS [M+H] ⁺
365 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-3-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		488
366 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-4-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		488
367 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(2-Fluorofenoxi)fenil)-1-(1H)-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		505
368 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(o-toliloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		501
369 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(pirimidin-5-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		489

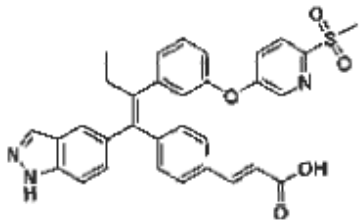
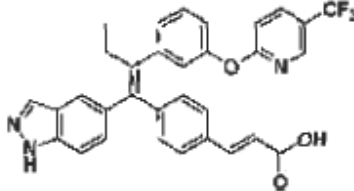
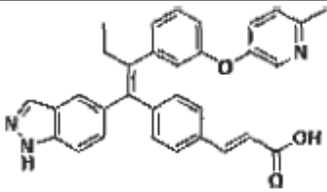
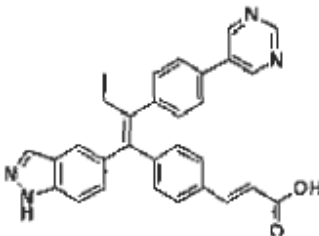
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	L-CMS [M+H] ⁺
370 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(tiazol-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		494
371 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(pirazin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		489
372 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		556
373 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(4-(metilsulfonil)fenoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		565
374 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(2-(metilsulfonil)fenoxi)fenil)but-1-en-1-en-il)fenil)acrílico		565

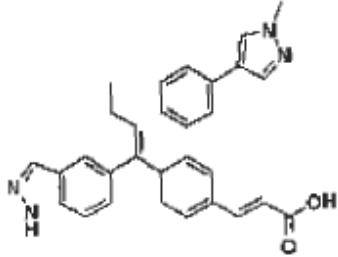
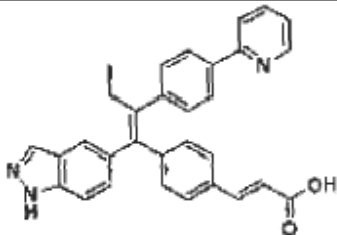
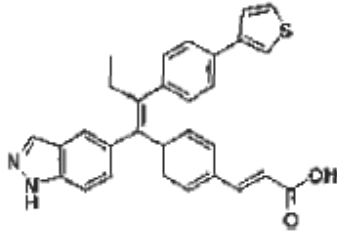
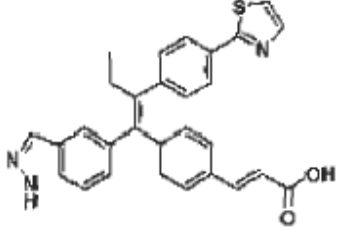
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	L-CMS [M+H] ⁺
375 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		506
376 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(3-(pirimidin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		507
377 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(3-(pirazin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		507
378 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(3-((6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		584
379 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-((5-(metilsulfonyl)piridin-2-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		566

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	L-CMS [M+H] ⁺
380 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-((6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		566
381 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		556
382 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		502
383 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		473

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
384 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		475
385 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		472
386 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(tiofen-3-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		477
387 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(tiazol-2-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		478

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
388 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(thiazol)-4-ilfenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		478
389 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pirazin-2-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		473
390 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-2-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		472
391 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5 il)-2-(3-(tiazol-2-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		478
392 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(tiazol-4-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		478

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
393 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-3-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		472
394 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)but-1-en-1-il)(fenil)acrílico		472
395 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(isotiazol-4-il]fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		478
396 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(metil(fenil)amino)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		500
397 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(fenilamino)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		486

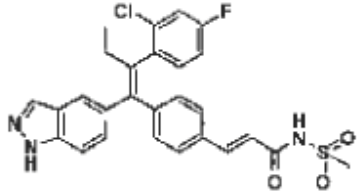
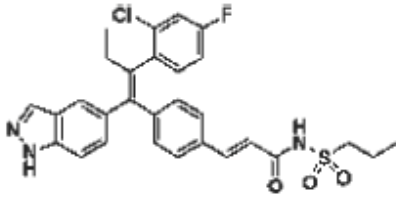
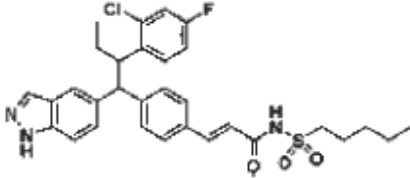
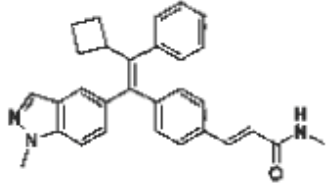
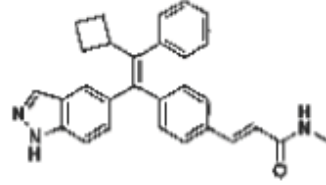
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
398 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		443
399 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(Ciclobutil-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico		435
400 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		461
401 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		497
402 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		497

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
403 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1-Acetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		489
404 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-isobutiril-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		517
405 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-(Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-pivaloil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		531
406 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(etoxicarbonil)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		519
407 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico		447 [(M-THP+H) ⁺ H] ⁺

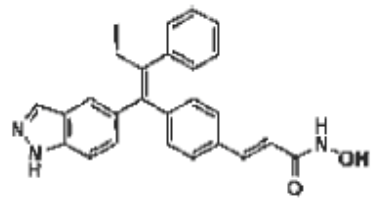
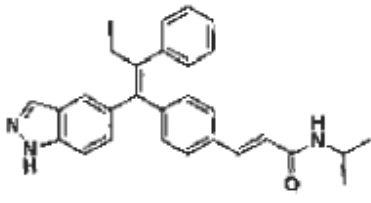
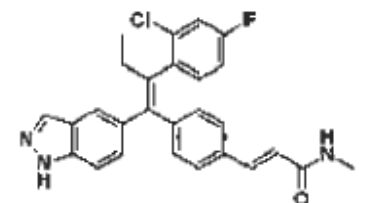
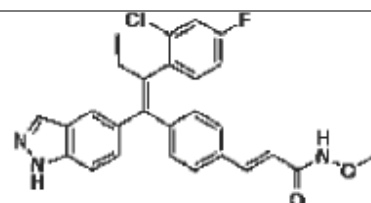
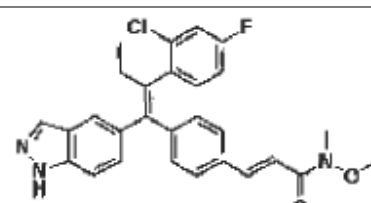
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
408 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(metilsulfonyl)acrilamida		524
409 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(propilsulfonyl)acrilamida		552
410 *	(E)-3-(4-((E)-1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(pentilsulfonyl)acrilamida		580
411 *	(E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)-N-metilacrilamida		448
412 *	(E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)-N-metilacrilamida		434

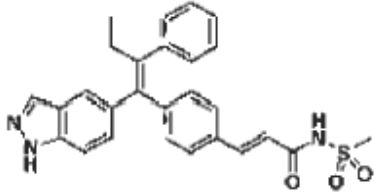
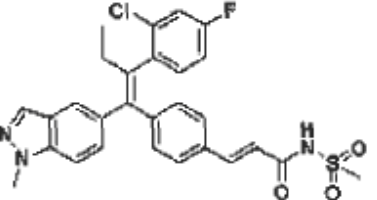
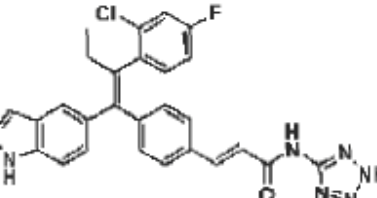
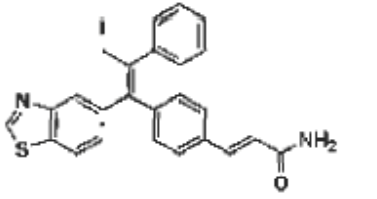
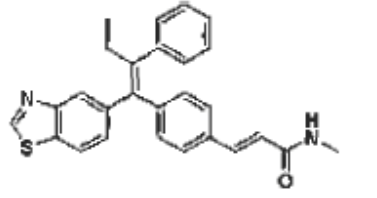
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
413 *	(E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)-N-ciclopropiloacrilamida		478
414 *	(E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acrilamida		482
415 *	(E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acrilamida		520
416 *	(E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)-N-(metilsulfonil)acrilamida		541
417 *	(E)-3-(4-((E)-2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilamida		446

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
418 *	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-N-hidroxiacrilamida		410
419 *	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-N-isopropilacrilamida		436
420 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-metilacrilamida		460
421 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-metoxiacrilamida		476
422 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-metoxi-N-metilacrilamida		490

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
423 *	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-N-(metilsulfonil)acrilamida		472
424 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(metilsulfonil)acrilamida		538
425 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(2H-tetrazol-5-il)acrilamida		514
426 *	(E)-3-(4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-fenilbut-1-co-1-il)fenil)acrilamida		41
427 *	(E)-3-[4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil]-N-metilacrilamida		425

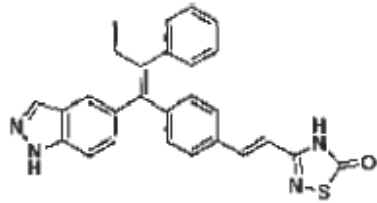
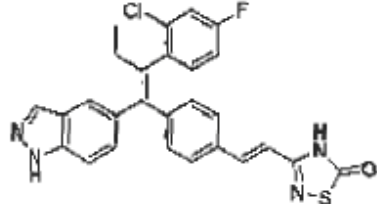
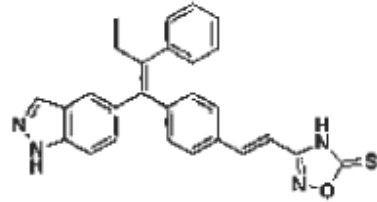
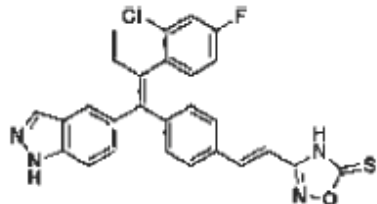
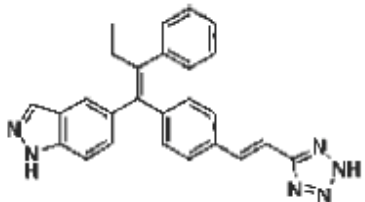
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
428 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(fenilsulfonyl)acrilamida		586
429 *	(E)-N-(Bencilsulfonyl)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilamida		600
430 *	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-N-(tiazol-2-il)acrilamida		477
431 *	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-N-ciclopentiloacrilamida		462
432 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(piridin-2-ilsulfonyl)acrilamida		587

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
433 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(piridin-3-ilsulfonyl)acrilamida		587
434 *	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(piridin-4-ilsulfonyl)acrilamida		587
435 *	3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		435
436 *	3-((E)-4-((E)-1-(Benzo[d]tiazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		504
437 *	3-((E)-4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		487

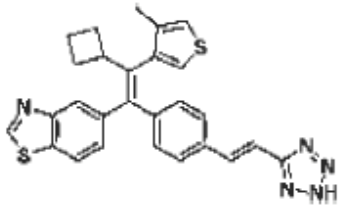
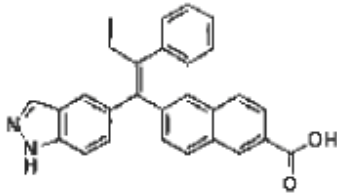
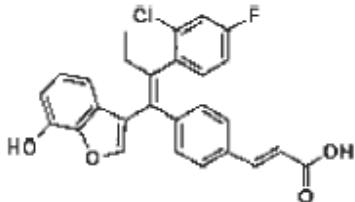
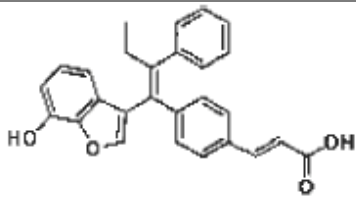
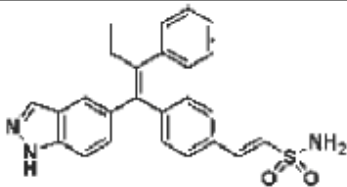
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
438 *	3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona		451
439 *	3-((E)-4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona		503
440 *	3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona		451
441 *	3-((E)-4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona		503
442 *	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1H-indazol		419

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
443 *	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-(2-clorofenil)but-1-en-1-il)-1H-indazol		453
444 *	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)benzo[d]tiazol		436
445 *	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)benzo[d]tiazol		488
446 *	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-(3-cloropiridin-4-il)but-1-en-1-il)benzo[d]tiazol		471
447 *	5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-(4-metiltiofen-3-il)but-1-en-1-il)benzo[d]tiazol		456

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
448 *	5-((E)-1-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-ciclobutilo-2-(4-metiltiofen-3-il)vinil)benzo[d]tiazol		482
449	Ácido (E)-6-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-naftoico		419
450 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-hidroxibenzofuran-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico		463
451 *	Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Hidroxibenzofuran-3-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilico		411
452 *	(E)-2-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)etanosulfonamida		430

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺
453 *	4-((E)-1-(4-((E)-2-Carboxivinil)fenil)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-2-il)-3-cloropiridin-1-óxido		464

5 En algunos aspectos, se proveen compuestos de Fórmula (XII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente del receptor de estrógeno o mediado por el receptor de estrógeno en un mamífero.

10 En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno se selecciona de cáncer, defectos del sistema nervioso central (CNS), del sistema cardiovascular, defectos del sistema hematológico, enfermedades inmunes e inflamatorias, susceptibilidad a la infección, defectos metabólicos, defectos neurológicos, defectos psiquiátricos y defectos reproductivos. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno se selecciona de cáncer de hueso, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, alcoholismo, migraña, aneurisma aórtico, susceptibilidad a infarto de miocardio, esclerosis de la válvula aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, trombosis de venas profundas, enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis, hepatitis B, enfermedad hepática crónica, densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo, anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis, edad de la menarquia, endometriosis, e Infertilidad. Algunas realizaciones comprenden además administrar al mamífero terapia de radiación. En ciertas realizaciones, el compuesto es administrado antes o después de la cirugía. Ciertas realizaciones comprenden administrar al mamífero al menos un agente anticáncer adicional.

20 En algunas formas de realización, se provee una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero. En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata o cáncer uterino. En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer de seno. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente del receptor de estrógeno. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer sensible al estrógeno. En ciertas realizaciones, el cáncer es resistente al tratamiento antihormonal. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer sensible a los estrógenos o un cáncer dependiente del receptor de estrógeno que es resistente al tratamiento antihormonal. En algunas realizaciones, el tratamiento antihormonal incluye el tratamiento con al menos un agente seleccionado de tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromatasa esteroidea, e inhibidores de la aromatasa no esteroidea. Algunas realizaciones comprenden además administrar al mamífero terapia de radiación. En ciertas realizaciones, el compuesto es administrado antes o después de la cirugía. Ciertas realizaciones comprenden administrar al mamífero al menos un agente anticáncer adicional.

35 En algunas realizaciones, se provee un compuesto que degrada al receptor de estrógeno de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer de seno metastásico positivo al receptor de la hormona en una mujer postmenopáusica con progresión de la enfermedad después de la terapia antiestrógeno. Algunas realizaciones comprenden además administrar al mamífero terapia de radiación. En ciertas realizaciones, el compuesto es administrado antes o después de la cirugía. Ciertas realizaciones comprenden administrar al mamífero al menos un agente anticáncer adicional.

40 En algunas realizaciones, se provee una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad benigna o maligna dependiente de hormona del seno o del tracto reproductivo en un mamífero. En ciertas realizaciones, la enfermedad benigna o maligna es cáncer de seno. Algunas realizaciones comprenden además administrar al mamífero terapia de radiación. En ciertas realizaciones, el compuesto es administrado antes o después de la cirugía. Ciertas realizaciones comprenden administrar al mamífero al menos un agente anticáncer adicional.

Algunas realizaciones comprenden además administrar al mamífero al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de abiraterona; abarelix; adriamicina; una actinomicina; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acromina; adozelosin; aldesleuquina; alemtuzumab; alopurinol; alitretinolina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ácido aminolevulínico; amifostina; amsacrina; amastrozol; antramicina; aprepitant; trióxido de arsénico; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; clorhidrato de bendamustina; benzodepa; bevacizumab; bexaroleno; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; bleomicina; sulfato de bleomicina; bortezomib; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterine; caracemide; carbetimero; carboplatino; carmustina; clorhidrato carubicina; carzelesia, capocitabine; codefingol; cetuximab; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dasatinib; clorhidrato de daunorubicina; dactinomicina; darbepoetin alfa; decitabine; degarelix; diflitox diftitox; dexormaplatin; clorhidrato de dexrazoxano; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; eltrombopag olamina; enloplatino; enpromate; epiropidina; clorhidrato de epirubicina; epoetina alfa; erbulozol; clorhidrato de erlotinib; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; everolimus; exemestano; clorhidrato fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastin; floxiridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabine; fosquidona; fostriecina sodio; fulvestrant; defitinib; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; gemcitabina –cisplatino; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelina; hidroxirea; clorhidrato de idarubicina, ifosfamida; iimofosina; ibritumomab tiuxetan; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; imiquimod; interleucina H (incluyendo interleucina recombinante H, o rIL2), interferón alfa–2a; interferón alfa–2b; interferón alfa–n1; interferón alfa–n3; interferón beta–1 a; interferón gamma–1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; ixabepilona; acetato de lanreotida; lapatinib; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprolide; leucovorina cálcica; acetato de leuprolide; levamisol; citarabina liposómica; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomusina; clorhidrato losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megesterol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico, metoxsaleno; mecloprine; meturedopa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicina C; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nandrolona fenpropionato; nelarabina; nilotinib; nocodazol; nofetumomab; nogalamicina; ofatumumab; oprelvequina; ormaplatino; oxaliplatino; oxisuran; paclitaxel; palifermina; clorhidrato de palonosetrón; pamidronato; pegfilgrastim; pemetrexed disódico; pentostatina; panitumumab; clorhidrato de pazopanib; penetrexed disódico; plerixafor; pralatrexato; pegaspargasa; peliomicina; pentamustine; sulfato de peplomicina; perfosfamide; pipobromano; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestani; porfuner sódico; porfiromicina; predoimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; quinacrina; clorhidrato de raloxifeno; rasburicasa; vacuna bivalente de HPV recombinante; vacuna cuadrivalente de VPH recombinante; riboprina; roglatimida; rituximab; romidepsim; romiplostim; safingol; clorhidrato de safingol; sargramustina, semustina, simtrazeno; sipuleucel–T; surafenib; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; malato de sunitinib; talisomicina; citrato de tamoxifeno; tecogalán sódico; regafur; clorhidrato teloxantrona; temozolomida; temoporfin; tensirolimus; teniposide; teroxirona; testolcatona; talidomida; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecan; toremifeno; tositumomab; tositumomab y 1 131 tositumomab de yodo; trastuzumab; acetato de trestolona; tretinoína; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; valrubicina; vapreotida; verteporfina; vinblastina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorinostat; vorozol; zeniplatin; zinostatina; ácido zoledrónico; y clorhidrato de zorubicina.

Se contempla aquí cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la especificación, grupos y sustituyentes de los mismos son escogidos por un experto en el campo para proveer unidades estructurales y compuestos estables.

Síntesis de los Compuestos

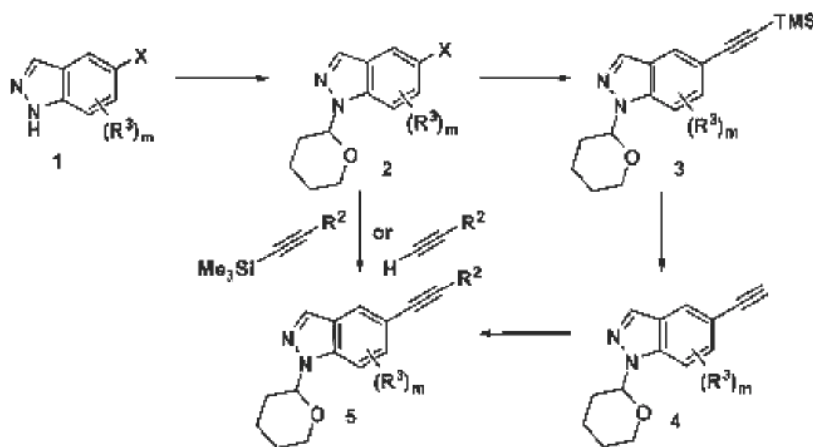
Los compuestos de Fórmula (I) descritos aquí son sintetizados usando técnicas sintéticas estándar o utilizando métodos conocidos en la técnica en combinación con métodos descritos aquí. Además, pueden variar solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentados aquí.

El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) son o bien sintetizados u obtenidos de fuentes comerciales, tales como, pero no limitados a, Sigma–Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, y similares. Los compuestos descritos aquí, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes son sintetizados usando técnicas y materiales descritos aquí o conocidos de otra manera, incluyendo las que se encuentran en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992), Carcy and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), y Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación de compuestos son opcionalmente modificados por el uso de cualquier

combinación de reactivos apropiados para la introducción de las diversas unidades estructurales encontradas en las fórmulas como se proveen aquí.

Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) se preparan como se describe en los siguientes Esquemas.

Esquema 1:



- 5 La protección del nitrógeno que porta un protón ácido de compuestos de Estructura 1 con un grupo protector provee compuestos de la Estructura 2. El grupo protector puede ser tetrahidropirano (THP). Las condiciones para la protección de nitrógeno pueden requerir dihidropirano (DHP), un ácido orgánico y un solvente adecuado. El ácido orgánico puede ser de p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), y el solvente adecuado diclorometano. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente. Otras condiciones para proteger el nitrógeno del material de partida incluyen el uso de hidruro de sodio, cloruro de p-metoxibencilo (PMBCl) en dimetilsulfóxido (DMSO). Aún otras condiciones para proteger el nitrógeno del material de partida incluyen el uso de alcohol p-metoxibencilo (PMBOH), ácido sulfúrico, y tolueno con la reacción realizada a aproximadamente 110°C. Otras condiciones para proteger el nitrógeno del material de partida son conocidos e incluyen grupos protectores tales como, pero no limitados a, éter de metoximetilo (MOM), tert-butiloxicarbonilo (BOC), acetilo (Ac), o trifenilmetilo (tritilo). Una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, que se incorporan aquí como referencia para dicha divulgación.

- 20 Los compuestos de Estructura 2, donde X es un halógeno u otro grupo saliente adecuado, se hacen reaccionar con un acetileno protegido (por ejemplo, trimetilsililacetileno) bajo condiciones de reacción de Sonogashira para proveer compuestos de Estructura 3. Las condiciones de reacción de acoplamiento de Sonogashira pueden incluir el uso de un catalizador de paladio y una sal de haluro de cobre. Las condiciones de reacción de Sonogashira pueden incluir el uso de Pd(Ph₃P)₂Cl₂, CuI, y trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo a aproximadamente 80°C. Otras condiciones de reacción adecuadas se describen en Rafael Chinchilla y Carmen Nájera (2007). *Chem. Rev.* 107 (3): 874–922.

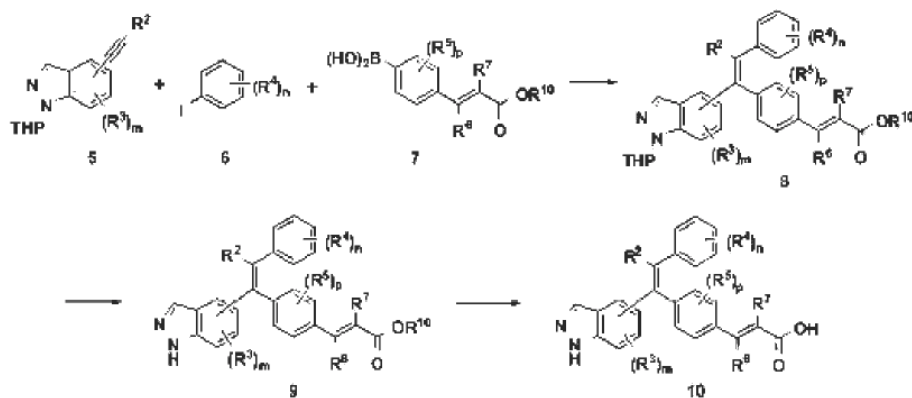
- 25 El grupo protector sililo de compuestos de Estructura 3 es eliminado bajo condiciones de reacción adecuadas para proveer compuestos de Estructura 4. El grupo protector sililo puede ser eliminado con carbonato de potasio (K₂CO₃) en metanol. El grupo protector sililo puede ser eliminado con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahydrofurano.

- 30 Acetilenos de Estructura 4 se pueden hacer reaccionar con R²-X bajo condiciones básicas para preparar compuestos de Estructura 5. En estos casos, R² es C₁-C₆alquilo o C₁-C₆fluoroalquilo o C₁-C₄alcoxi o C₁-C₄fluoroalcoxi o C₃-C₆cicloalquilo, o similares y X es un grupo saliente adecuado. En algunas realizaciones, las unidades estructurales R² (tales como halógeno, CN, NO₂, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -NHS(=O)₂R¹⁰) son instaladas mediante otras condiciones adecuadas.

- 35 Los compuestos de Estructura 2 se pueden acoplar con un alquini-trimetilsilano o un terminal-alquino bajo condiciones de reacción de Sonogashira para proveer compuestos de Estructura 5. El acoplamiento de un alquini-trimetilsilano con compuestos de Estructura 2 puede incluir el uso de una base (por ejemplo, carbonato de cesio), un catalizador de paladio (por ejemplo Pd(OAc)₂, dppf) y una sal haluro cobre (por ejemplo, CuI) en un solvente adecuado (por ejemplo, dimetilacetamida) a temperaturas elevadas (por ejemplo, aproximadamente de 80–90°C). El acoplamiento de un terminal-

alquino con compuestos de Estructura 2 puede incluir el uso de Pd(PPh₃)Cl₂, CuI, y trietilamina con la reacción realizada a temperaturas elevadas (por ejemplo, aproximadamente 80–120°C).

Esquema 2:



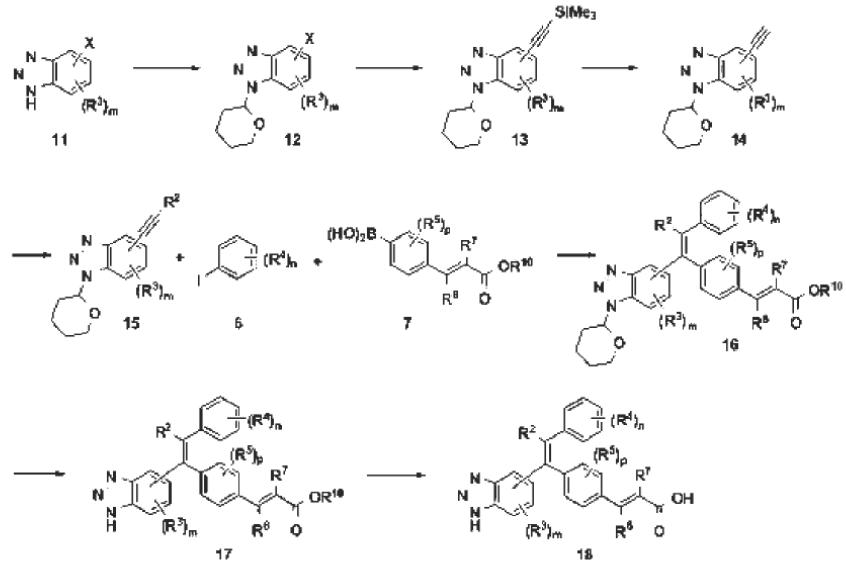
5 Los compuestos de Estructuras 5, 6 y 7 son entonces acoplados juntos bajo condiciones de reacción adecuadas para producir compuestos de Estructura 8. Las condiciones de reacción adecuadas pueden incluir el uso de reactivos organometálicos. Las condiciones de reacción adecuadas pueden incluir el uso de un catalizador de paladio. Las condiciones de reacción adecuadas pueden incluir el uso de Pd(PhCN)₂Cl₂, K₂CO₃ en dimetilformamida/agua. Otras condiciones de reacción adecuadas incluyen las descritas en Chengxiang Zhou and Richard C. Larock, *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70, 3765–3777 ; Chengxiang Zhou, Daniel E. Emrich, and Richard C. Larock *Organic Letters* 2003, 1579–1582 ; Tsutomu Konno, Ken-ichi Taku, Takashi Ishihara, *Journal of Fluorine Chemistry* 127 (2006) 966–972 .

10 El grupo protector de compuestos de Estructura 8 es entonces eliminado bajo condiciones de reacción adecuadas para proveer compuestos de Estructura 9. Las condiciones de reacción adecuadas pueden incluir el uso de un ácido. Las condiciones de reacción adecuadas pueden incluir el uso de ácido clorhídrico y etanol con la reacción realizada a aproximadamente 70°C.

15 La hidrólisis del grupo éster de compuestos de Estructura 9 provee compuestos de ácido carboxílico de Estructura 10. La reacción de hidrólisis puede incluir el uso de hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol. Se conocen otras condiciones de reacción de hidrólisis.

Los compuestos divulgados aquí pueden prepararse tal como se delinea en el Esquema 3.

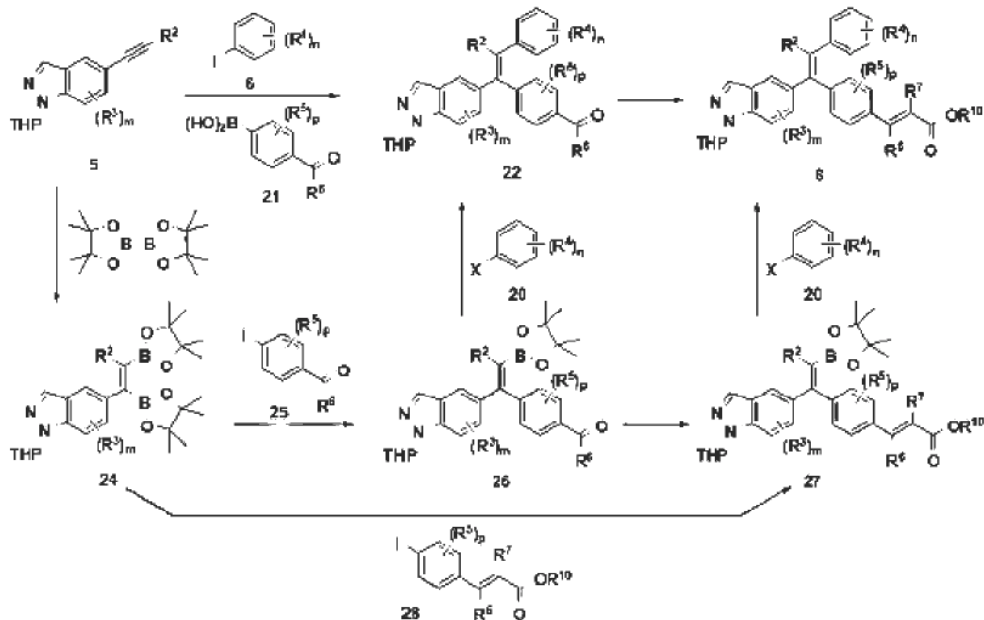
Esquema 3:



Las condiciones de reacción para las etapas descritas en el Esquema 3 pueden ser como se describen para el Esquema 1 y el Esquema 2.

Los compuestos divulgados aquí pueden prepararse tal como se delinea en el Esquema 4.

Esquema 4:



5

Los compuestos de Estructura 5 se pueden hacer reaccionar con haluros de fenilo de Estructura 6 y ácidos borónicos de Estructura 21 bajo condiciones de reacción adecuadas para proveer compuestos de Estructura 22. Las condiciones de reacción adecuadas pueden incluir el uso de reactivos organometálicos. El reactivo organometálico adecuado puede ser un

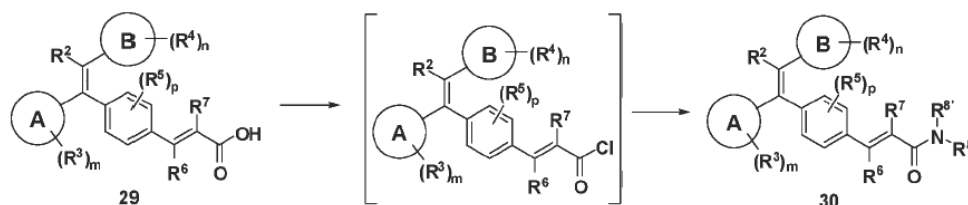
catalizador de paladio. El aldehído de compuestos de Estructura 22 es entonces transformado a un alqueno bajo condiciones de reacción adecuadas para proveer compuestos de Estructura 8. Condiciones de reacción adecuadas incluyen una reacción de olefinación Homer–Wadsworth–Emmons o condiciones de reacción de olefinación de Wittig.

5 Alternativamente, los compuestos de Estructura 5 se hacen reaccionar con un agente de boración en presencia de un catalizador adecuado para proveer compuestos de Estructura 24. El catalizador adecuado puede ser un reactivo organometálico tal como un catalizador de platino. La cantidad de catalizador puede impactar la rata de la reacción, pero generalmente, no el rendimiento o la pureza. El solvente puede tener un pequeño impacto sobre la rata de la reacción, pero generalmente, no el rendimiento o la pureza. La temperatura puede tener un impacto significativo en la rata de la reacción, pero generalmente, no el rendimiento o pureza. Un acoplamiento cruzado de Suzuki se lleva a cabo entonces con compuestos de Estructura 24 y haluros de fenilo de Estructura 25 para proveer compuestos de Estructura 26. Se pueden utilizar 2 o 3 equivalentes de base (por ejemplo, Cs_2CO_3) en el acoplamiento cruzado de Suzuki. Se pueden utilizar 1.3 equivalentes de base (por ejemplo, Cs_2CO_3) en el acoplamiento cruzado de Suzuki. El solvente puede tener un impacto significativo sobre la rata y la regioselectividad de esta reacción. Se pueden utilizar Dioxano, DME, o 2-MeTHF. El contenido de agua puede tener un impacto significativo sobre la rata y la regioselectividad de este acoplamiento cruzado de Suzuki. Un subsecuente acoplamiento cruzado de Suzuki es entonces llevado a cabo entre los compuestos de Estructura 26 y haluros de fenilo de Estructura 20 para proveer compuestos de Estructura 22. Alternativamente, los compuestos de Estructura 26 se transforman a un alqueno bajo condiciones de reacción adecuadas para proveer compuestos de Estructura 27. En aún un otro procedimiento alternativo, un acoplamiento cruzado de Suzuki se lleva a cabo con compuestos de Estructura 24 y haluros de fenilo de Estructura 28 para proveer compuestos de Estructura 27. Un subsecuente acoplamiento cruzado de Suzuki se lleva a cabo entonces entre los compuestos de Estructura 27 y haluros de fenilo de Estructura 20 para proveer compuestos de Estructura 8.

Aunque los Esquemas 1, 2, 3 y 4 describen la síntesis de los compuestos de indazol y benzotriazol, se pueden utilizar otros heteroarilos y anillos en lugar de los indazoles y benzotriazoles. Cualquiera de los grupos fenilo puede ser reemplazado con un heteroarilo adecuado.

25 En algunos casos, los grupos éster de los compuestos de Estructura 8 o Estructura 16 se convierten en otros grupos con el fin de preparar compuestos de Estructura 9 o de Estructura 17 donde OR^{10} es NHOH , NR^8R^9 , $\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, o $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$. El Grupo de ácido acrílico de compuestos de Fórmula (I) puede ser elaborado en grupos de acrilamida como se muestra en el Esquema 5.

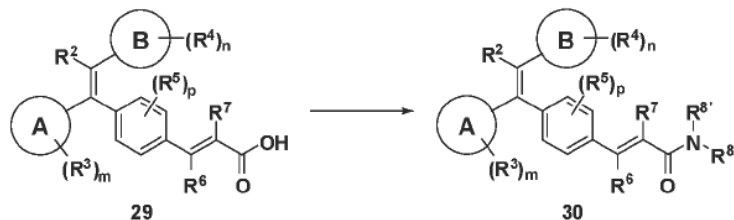
Esquema 5:



30 Compuestos de ácido acrílico de la Estructura 29 puede ser convertidos a cloruros de ácido bajo condiciones de reacción adecuadas, y el cloruro de ácido que se forma se hace reaccionar entonces con un compuesto que contiene amino adecuado (esto es, $\text{R}^8\text{R}^8\text{NH}$) bajo condiciones de reacción adecuadas de formación de amidas para formar compuestos de acrilamida de Estructura 30. Las condiciones de reacción adecuadas para la formación de cloruros de ácido pueden incluir el uso de cloruro de oxalilo, dimetilformamida y diclorometano a temperatura ambiente. Las condiciones de reacción adecuadas de formación de amidas para formar compuestos de acrilamida de la Estructura 30 a partir de cloruros de ácido acrílico derivados de compuestos de Estructura 29 pueden incluir el uso de trietilamina, dioxano o diclorometano, y enfriando a aproximadamente 0°C . Las condiciones de reacción adecuadas de formación de amidas pueden incluir el uso de carbonato de potasio, tetrahydrofurano y agua. Las condiciones de reacción adecuadas de formación de amidas pueden incluir el uso de hidruro de sodio y dimetilformamida.

40 Se puede utilizar un reactivo de acoplamiento para formar amidas de Estructura 30 a partir de compuestos de ácido acrílico de Estructura 29 y compuestos adecuados que contienen amino (esto es, $\text{R}^8\text{R}^8\text{NH}$) tal como se delinea en el Esquema 6.

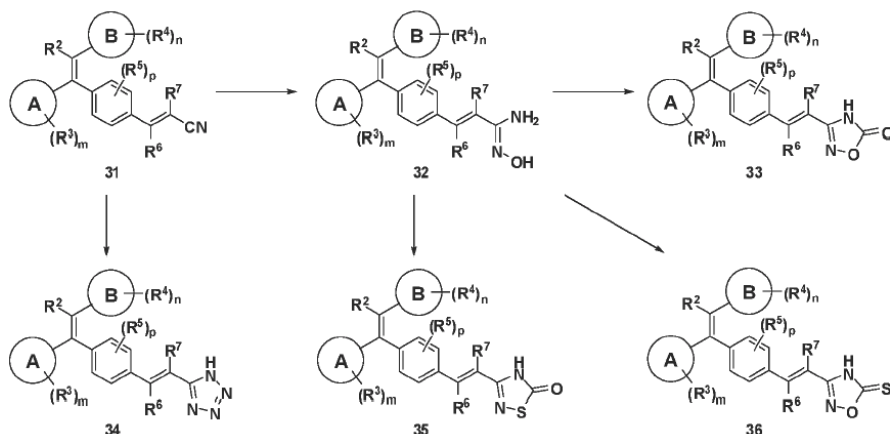
Esquema 6:



Compuestos de ácido acrílico de Estructura 29 pueden hacerse reaccionar con un compuesto adecuado que contiene amino en condiciones de acoplamiento adecuadas para formar compuestos de acrilamida de Estructura 30. Las condiciones de acoplamiento adecuadas pueden incluir el uso de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), dimetilaminopiridina, y tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Las condiciones de acoplamiento adecuadas pueden incluir el uso de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), trietilamina y diclorometano o dimetilformamida a temperatura ambiente. Las condiciones de acoplamiento adecuadas pueden incluir el uso de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), tetrahidrofurano y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden incluir un bioisósetero de ácido carboxílico. Los bioisóseteros de ácido carboxílico se pueden preparar tal como se delinea en el Esquema 7.

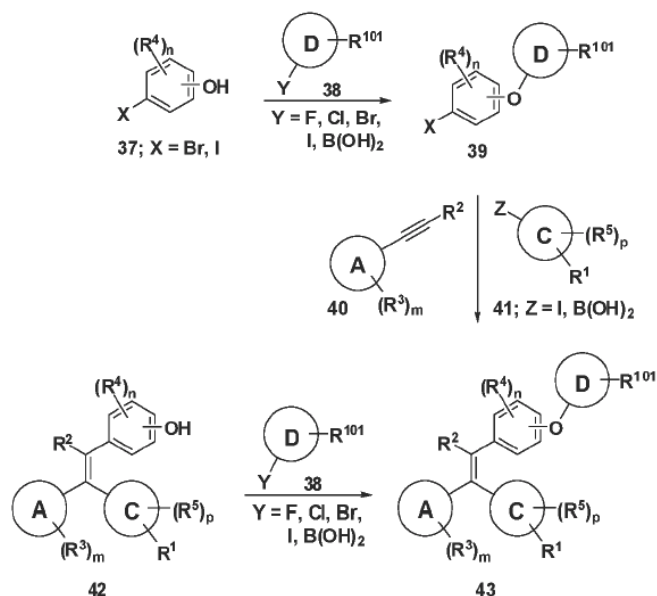
Esquema 7:



Compuestos de acrilonitrilo de Estructura 31 puede ser tratados con clorhidrato de hidroxilamina, trietilamina, y dimetilsulfóxido a 75°C durante aproximadamente 24 horas para proveer compuestos de Estructura 32. Los compuestos de acrilonitrilo de Estructura 31 pueden ser preparados tal como se delinea en los Esquemas 1 a 4 para los compuestos de ácido acrílico. Alternativamente, los compuestos de acrilonitrilo de Estructura 31 se tratan con hidroxilamina acuosa y etanol, y la reacción se somete a reflujo durante aproximadamente 16 horas para proveer compuestos de Estructura 32. Los compuestos de estructura 32 se puede tratar con 2-etilhexilcloroformiato a 0°C durante aproximadamente 1 hora y entonces xilenos a 130°C durante aproximadamente 2 horas para proveer los compuestos de Estructura 33. Compuestos alternativos de Estructura 32 son tratados con CDI, DBU, y tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas para proveer compuestos de Estructura 33. Los compuestos de estructura 32 se puede tratar con 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (TCDI) y tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y luego BF₃ eterato a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora para proveer compuestos de Estructura 35. Los compuestos de estructura 32 se puede tratar con TCDI, DBU, y acetonitrilo a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas para proveer compuestos de Estructura 36. Los compuestos de acrilonitrilo de Estructura 31 pueden ser tratados con TMSN₃, Bu₂Sn(O), y tolueno a reflujo para proveer tetrazoles de Estructura 34.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden incluir un sustituyente R^4 , donde R^4 es $-OR^9$ y R^9 es un anillo aromático sustituido o no sustituido. En tales casos, el sustituyente $-OR^9$ se introduce tal como se delinea en el Esquema 8 (donde el anillo D representa un anillo aromático y R^{101} es un sustituyente opcional).

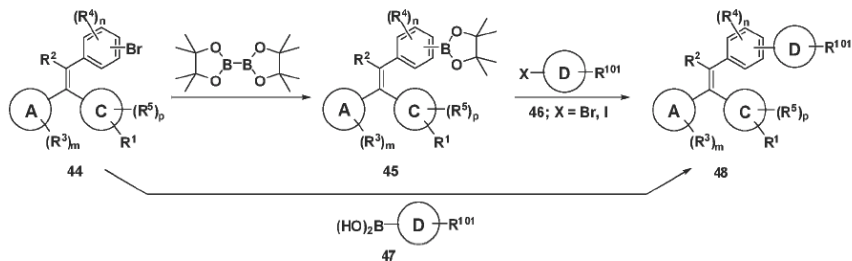
Esquema 8:



- 5 Cuando Y es un haluro tal como F, Cl, o Br, entonces se puede utilizar una reacción de S_NAr para formar los compuestos de éter de Estructuras 39 y 43. La reacción de S_NAr puede incluir el uso de carbonato de potasio o carbonato de cesio en tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido con calentamiento a aproximadamente 70 a 140°C. Cuando Y es un haluro tal como Br o I, entonces la reacción de acoplamiento para formar los compuestos de éter de Estructuras 39 y 43 pueden incluir el uso de CuBr, 1-(piridin-2-il)propan-2-ona, carbonato de cesio y dimetilsulfóxido a aproximadamente 100°C. Alternativamente, cuando Y es un haluro tal como Br o I, entonces la reacción de acoplamiento para formar los compuestos de éter de Estructuras 39 y 43 incluye el uso de CuI, ácido picolínico y fosfato de potasio. Cuando Y es $-B(OH)_2$ entonces, la reacción de acoplamiento para formar los compuestos de éter de Estructuras 39 y 43 pueden incluir el uso de Cu(OAc)₂, tamices moleculares (4A), trietilamina y diclorometano a temperatura ambiente.

- 15 Los compuestos de Fórmula (I) pueden incluir un sustituyente R^4 , donde R^4 es un anillo aromático sustituido o no sustituido. En tales casos, el anillo aromático sustituido o no sustituido se introduce tal como se delinea en el Esquema 9 (donde el anillo D representa un anillo aromático y R^{101} es un sustituyente opcional).

Esquema 9:



Los compuestos de Estructura 44 pueden tratarse con bis(pinacolato)diboro, PdCl₂dppfDCM, acetato de potasio, y 1,4-dioxano a 90°C durante aproximadamente 12-24 horas para proveer compuestos de Estructura 45. Una reacción de

5 acoplamiento cruzado de Suzuki entre los compuestos de la Estructura 45 y los compuestos de Estructura 46 pueden proveer compuestos de Estructura 48. La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki puede incluir el uso de hidróxido de potasio, 1,4-dioxano, y PdCl₂dppfDCM a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 12–24 horas. Se puede realizar una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre los compuestos de Estructura 44 y los compuestos de Estructura 47 para proveer compuestos de Estructura 48. La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki puede incluir el uso de PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(PPh₃)₄, carbonato de potasio, y tolueno/etanol (4:1) a aproximadamente 90°C.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar tal como se delinea en los Ejemplos.

A lo largo de la especificación, grupos y sustituyentes de los mismos son elegidos por un experto en el campo para proveer unidades estructurales y compuestos estables.

10 Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, que se incorporan aquí como referencia para tal divulgación.

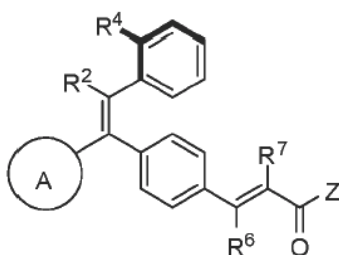
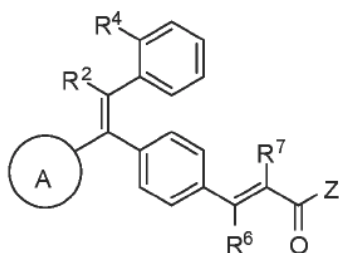
Otras formas de Compuestos

15 Los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, atropisómeras, y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los compuestos y métodos provistos aquí incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos.

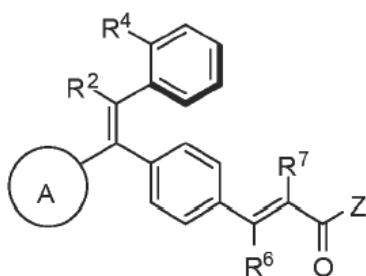
20 Si se desea, se obtienen los estereoisómeros, por métodos tales como, la síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de Fórmula (XII) pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos aquí. Los diastereoisómeros se pueden separar por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. La separación de estereoisómeros puede realizarse por 25 cromatografía o por la formación de sales diastereoisoméricas y separación por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de los mismos. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. Los estereoisómeros se pueden obtener por síntesis estereoselectiva.

30 Los compuestos presentados aquí pueden estar presentes como atropisómeros. Los atropisómeros se refieren a los estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos donde la barrera de tensión estérica a la rotación permite el aislamiento de conformeros. Los atropisómeros muestran quiralidad axial. La separación de atropisómeros es posible. La separación de atropisómeros es posible mediante métodos de resolución quirales tales como cristalización selectiva. Los atropisómeros son opcionalmente caracterizan por RMN u otros medios de caracterización adecuados.

35 Por ejemplo, los atropisómeros del compuesto con la estructura



Incluyen: R⁴ está por encima del plano del alqueno y



R⁴ está por debajo del plano del alqueno.

- 5 Los métodos y composiciones descritos aquí incluyen el uso de formas amorfas, así como formas cristalinas (también conocidas como polimorfos). En un aspecto, los compuestos descritos aquí están en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Del mismo modo, los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad se incluyen en el alcance de la presente divulgación. Además, los compuestos descritos aquí pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. También se consideran como divulgadas aquí las formas solvatadas de los compuestos divulgados aquí.

10 Los compuestos descritos aquí se pueden preparar como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos frecuentemente son útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Están, por ejemplo, biodisponibles para administración oral, mientras que el original no lo está. Además o alternativamente, el profármaco también tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. El diseño de un profármaco puede incrementar la solubilidad efectiva en agua. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito aquí, que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego es hidrolizado metabólicamente para proveer la entidad activa. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido donde el péptido es metabolizado para revelar la unidad estructural activa. Después de la administración *in vivo*, un profármaco puede ser convertido químicamente a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Un profármaco puede ser metabolizado enzimáticamente por una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

20 Los profármacos de los compuestos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, ésteres, éteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985,

vol. 42, p. 309–396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard– Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113–191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1–38, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia. En algunos casos, un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados aquí se utiliza para formar un profármaco, en donde el grupo hidroxilo está incorporado en un éster de aciloxialquilo, éster de alcocarboniloxialquilo, éster de alquilo, éster de arilo, éster de fosfato, éster de azúcar, éter, y similares. En algunos casos, un grupo carboxilo se utiliza para proveer un éster o amida (esto es, el profármaco), que es entonces metabolizado *in vivo* a continuación, para proveer un grupo de ácido carboxílico. En algunos casos, los compuestos descritos aquí son preparados como profármacos de éster de alquilo.

Las formas de profármaco de los compuestos descritos aquí, en donde el profármaco es metabolizado *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (I) tal como se expone aquí, se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos aquí es un profármaco para otro compuesto derivado o activo.

En algunos casos, los sitios en la porción del anillo aromático de los compuestos de Fórmula (I) son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras del anillo aromático reducirá, minimizará o eliminará esta ruta metabólica. En casos específicos, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, a modo de ejemplo solamente, un halógeno, deuterio o un grupo alquilo.

En otra realización, los compuestos descritos aquí están etiquetados isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o por otros medios, incluyendo, pero no limitado a, el uso de cromóforos o unidades estructurales fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos aquí incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas aquí, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En un aspecto, los compuestos marcados isotópicamente aquí descritos, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. En un aspecto, la sustitución con isótopos tales como deuterio ofrece ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, vida media incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos.

En realizaciones adicionales u otras, los compuestos descritos aquí son metabolizados tras la administración a un organismo en necesidad de producir un metabolito que es entonces utilizado para producir un efecto deseado, incluyendo un efecto terapéutico deseado.

"Farmacéuticamente aceptable", tal como se usa aquí, se refiere un material, tal como un vehículo o diluyente, que no abroga la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material es administrado a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de una manera nociva con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al cual es administrado y no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables son obtenidas haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XII) con ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables también son obtenidas haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XII) con una base para formar una sal.

Los compuestos descritos aquí se forman opcionalmente como, y/o se utilizan como, sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición ácida, formadas mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable: ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico, y similares; (2) sales

5 formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo litio, sodio, potasio), un ión de tierra alcalina (por ejemplo magnesio o calcio), o una ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos aquí se coordinan con una base orgánica, tal como, pero no limitados a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dicitohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos aquí forman sales con aminoácidos tales como, pero no limitados a, arginina, lisina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con los compuestos que incluyen un protón ácido, incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares. En algunas realizaciones, los compuestos provistos aquí se preparan como sales de lisina, sales de sodio u otras sales de aminoácidos adecuados. En algunas realizaciones, los compuestos provistos aquí se preparan como una sal de sodio. En algunas realizaciones, los compuestos provistos aquí se preparan como una sal de N-metilglucamina. En algunas realizaciones, los compuestos provistos aquí se preparan como una sal de clorhidrato.

15 Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de solvente. En algunas realizaciones, los solvatos contienen bien sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Se forman hidratos cuando el solvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Solvatos de los compuestos descritos aquí se preparan convenientemente o se forman durante los procesos descritos aquí. Además, los compuestos provistos aquí existen opcionalmente en formas no solvatadas así como en formas solvatadas.

20 Los métodos y formulaciones descritas aquí incluyen el uso de N-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de Fórmula (XII), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad.

Cierta terminología

25 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Debe anotarse que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una" y "el" "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. A menos que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta aplicación, el uso de "o" o "y" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Adicionalmente, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante. Los títulos de las secciones usadas aquí son solamente para propósitos de organización y no deben considerarse como una limitación de la materia descrita.

35 Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo es de cadena ramificada o recta. En algunas realizaciones, el grupo "alquilo" tiene de 1 a 6 átomos de carbono (siempre que aparece aquí, un rango numérico tal como "1 a 6" se refiere a cada entero en el rango dado, por ejemplo, "1 a 6 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo incluye unidades estructurales que consisten de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta a e incluyendo 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquilo", donde se designa rango no numérico). En un aspecto el alquilo se selecciona de entre el grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no están en modo limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, y similares.

40 "Deuteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde 1 o más átomos de hidrógeno de un alquilo se sustituyen con deuterio.

El término "alquilenilo" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente son opcionalmente un alquilenilo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. Grupos alquilenilo típicos incluyen, pero no están limitados a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y similares.

45 El término "alqueniilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que al menos está presente un doble enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alqueniilo que tiene la fórmula $-\text{C}(\text{R})=\text{CR}^2$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alqueniilo, que pueden ser los mismos o diferentes. Los ejemplos no limitantes de un grupo alqueniilo incluyen $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$. Dependiendo de la estructura, un grupo alqueniilo puede ser un monorradical o un dirradical (esto es, un grupo alqueniileno).

50 El término "alquiniilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que al menos está presente un triple enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alqueniilo que tiene la fórmula $-\text{C}\equiv\text{CR}$, en donde R se refiere a las porciones restantes

del grupo alquinilo. Ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen $-C=CH$, $-C\equiv CCH_3$ y $-C=CCH_2CH_3$. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo puede ser un monorrádical o un dirradical (esto es, un grupo alquinileno).

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo)O-, donde alquilo es como se define aquí.

5 El término "alquilamina" se refiere al grupo $-N$ (alquilo) $_xH_y$, donde x y y se seleccionan de entre el grupo x= 1, y= 1 y x= 2, y= 0.

10 El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n+ 2$ electrones π , donde n es un entero. Agentes aromáticos son sustituidos opcionalmente. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclicos ("arilo", por ejemplo, fenilo) y arilo heterocíclicos (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (esto es, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

15 El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo en donde los átomos que forman el esqueleto del arco anillo son todos átomos de carbono. Así, el término distingue anillos carbocíclicos de anillos heterocíclicos en los que el esqueleto del anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono. En algunas realizaciones, al menos uno de los dos anillos de un carbociclo bicíclico es aromático. En algunas realizaciones, ambos anillos de un carbociclo bicíclico son aromáticos.

Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los grupos arilo son opcionalmente sustituidos. En un aspecto, un arilo es un fenilo o un naftalenilo. En un aspecto, un arilo es un fenilo. En un aspecto, un arilo es un C_6-C_{10} arilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo es opcionalmente un monorrádical o un dirradical (esto es, un grupo arileno).

20 El término "cicloalquilo", se refiere a un radical no aromático alifático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (esto es, átomos del esqueleto) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos incluyen unidades estructurales que son saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos son opcionalmente fusionados con un anillo aromático, y el punto de unión está en un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo son opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo es opcionalmente un monorrádical o un dirradical (esto es, un grupo cicloalquileno, tal como, pero no limitado a, ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,4-diilo, cicloheptan-1,1-diilo, y similares). En un aspecto, un cicloalquilo es un C_3-C_6 cicloalquilo.

30 El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un C_1-C_6 fluoroalquilo.

35 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos del esqueleto del alquilo se seleccionan de un átomo diferente de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, $-NH-$, $-N$ (alquilo)-, azufre, o combinaciones de los mismos. En un aspecto, un heteroalquilo es un C_1-C_6 heteroalquilo.

40 El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos de heterocicloalquilo (también conocidos como grupos heteroalíclicos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos en el (los) anillo (s), donde cada heteroátomo en el (los) anillo (s) se selecciona de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que cualquier anillo no contiene dos átomos O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen grupos que tienen solamente 3 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-fusionados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridinilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotieno, oxazolidinono, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, mofolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperaziliilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotieno, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 3H-indolilo, indolin-2-onilo, isoindolin-1-onilo, isoindolin-1,3-

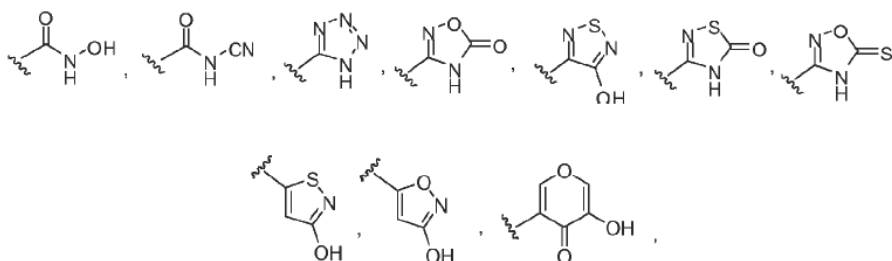
0–2 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0–2 átomos de N, 0–2 átomos de O y 0–1 átomos de S en el anillo.

"Aza" cuando se adicional al nombre de un anillo heterocíclico, denota que el anillo incluye 1 ó 2 átomos de N adicionales en el anillo heterocíclico.

5 El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos unidades estructurales cuando los átomos unidos por el enlace son considerados como parte de subestructura mayor. En un aspecto, cuando un grupo descrito aquí es un enlace, el grupo referenciado está ausente permitiendo por lo tanto que se forme un enlace entre los grupos restantes identificados.

10 El término "unidad estructural" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las unidades estructurales químicas son entidades químicas frecuentemente reconocidas embebidas en o anexas a una molécula.

El término "bioisómero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o unidad estructural que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares tal como una unidad estructural de ácido carboxílico. Ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



15 y similares.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referenciado es opcionalmente sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, y amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales son seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), -S(=O)₂N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, y arilsulfona. En algunas otras realizaciones, los sustituyentes opcionales son seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄alquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄alquilo), -C(O)N(C₁-C₄alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄alquilo), -S(=O)₂N(C₁-C₄alquilo)₂, C₁-C₄alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₄fluoroalquilo, C₁-C₄heteroalquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄fluoroalcoxi, -SC₁-C₄alquilo, -S(=O)C₁-C₄alquilo, y -S(=O)₂C₁-C₄alquilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales son seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos son sustituidos con uno o dos de los grupos anteriores. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (átomos de carbono acíclicos o cíclicos, saturados o insaturados, excluyendo átomos de carbono aromáticos) incluye oxo (=O).

Tal como se utiliza aquí, el término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, significa no tener efectos perjudiciales persistentes sobre la salud general del sujeto a tratar.

35 Tal como se usa aquí, el término "modular", significa interactuar con un objetivo, bien sea directa o indirectamente con el fin de alterar la actividad del objetivo, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo, o extender la actividad del objetivo.

40 Tal como se utiliza aquí, el término "modulador" se refiere a una molécula que interacciona con un objetivo, bien sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso, antagonista, degradador, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un modulador es un antagonista. En algunas realizaciones, un modulador es un degradador.

- 5 Tal como se utiliza aquí, "modulador selectivo del receptor de estrógeno " o "SERM", se refiere a una molécula que modula diferencialmente la actividad de los receptores de estrógeno en diferentes tejidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un SERM muestra la actividad antagonista de ER en algunos tejidos y actividad agonista de ER en otros tejidos. En algunas realizaciones, un SERM muestra actividad antagonista de ER en algunos tejidos y actividad mínima o ninguna actividad agonista de ER en otros tejidos. En algunas realizaciones, un SERM muestra actividad antagonista de ER en algunos tejidos y actividad mínima o ninguna actividad agonista de ER en tejidos de seno, tejidos ováricos, tejidos endometriales, y/o tejidos cervicales, pero mínima o ninguna actividad agonista de ER en tejidos uterinos.
- 10 Tal como se utiliza aquí, el término "antagonista", se refiere a un agente de molécula pequeña que se enlaza a un receptor de la hormona nuclear y, subsecuentemente disminuye la actividad transcripcional inducida por el agonista del receptor de la hormona nuclear.
- Tal como se utiliza aquí, el término "agonista", se refiere a un agente de molécula pequeña que se enlaza a un receptor de la hormona nuclear y, subsecuentemente incrementa la actividad transcripcional del receptor de la hormona nuclear en ausencia de un agonista conocido.
- 15 Tal como se utiliza aquí, el término "agonista inverso" se refiere a un agente de molécula pequeña que se enlaza a un receptor de la hormona nuclear y, subsecuentemente, disminuye el nivel basal de la actividad transcripcional del receptor de la hormona nuclear que está presente en la ausencia de un agonista conocido.
- 20 Tal como se utiliza aquí, el término "degradador" se refiere a un agente de molécula pequeña que se enlaza a un receptor de la hormona nuclear y, subsecuentemente disminuye los niveles de proteína en estado de balance de dicho receptor. Tal como se describe aquí, en algunas realizaciones, un degradador disminuye los niveles de receptores de estrógeno en estado de balance en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%.
- Tal como se utiliza aquí, el término "degradador selectivo de receptor de estrógeno" o "SERD", se refiere a un agente de molécula pequeña que se enlaza preferencialmente a receptores de estrógeno versus otros receptores y, subsecuentemente disminuye los niveles del receptor de estrógeno en estado de balance.
- 25 Tal como se utiliza aquí, el término "dependiente de ER", se refiere a enfermedades o condiciones que no se presentarían, o no se presentarían en el mismo grado, en ausencia de receptores de estrógenos.
- Tal como se utiliza aquí, el término "mediados por ER ", aquí, se refiere a enfermedades o condiciones que se presentan en la ausencia de receptores de estrógenos, pero pueden presentarse en presencia de receptores de estrógeno.
- 30 Tal como se utiliza aquí, el término "sensibles al ER", se refiere a enfermedades o condiciones que no se presentarían, o no se presentarían en el mismo grado, en ausencia de estrógenos.
- Tal como se utiliza aquí, el término "cáncer", se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma incontrolada y, en algunos casos, a hacer metástasis (dispersión). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como los de la vejiga, intestino, cerebro, seno, endometrio, corazón, riñón, pulmón, útero, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (tales como las leucemias y linfomas) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.
- 35 Ejemplos adicionales no limitativos de cánceres incluyen, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitomas, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tallo cerebral, tumores cerebrales, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de seno, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma de células T cutáneo, tumores embrionarios, cáncer endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia del sarcoma de tumores de Ewing, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células estromales gastrointestinales, tumor de células germinales, glioma, leucemia de células vellosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma Hodgkin, cáncer de la hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células vellosas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, Linfoma de Burkitt, linfoma de células T cutáneo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no

Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales del ovario, tumor de bajo potencial maligno de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de la paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, tumores neuroectodérmicos primitivos de pineoblastoma y supratentoriales, tumor pituitario, neoplasias de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñones), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula salival, sarcoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, sarcoma, Kaposi, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma timoma y tímico, cáncer de tiroides, cáncer de la uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Wilms.

Tal como se utilizan aquí, los términos "coadministración" o similares, están destinados a abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes son administrados por la misma o diferente ruta de la administración o en el mismo o en momento diferente.

Tal como se utilizan aquí, los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que está siendo administrado que atenuará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que está siendo tratada. El resultado incluye la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se divulga aquí, requerida para proveer una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual es opcionalmente determinada utilizando técnicas, tales como un estudio de escalamiento de dosis.

Tal como se utilizan aquí, los términos "potencia" o "potenciar" significan incrementar o prolongar bien sea en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto a la potenciación del efecto de los agentes terapéuticos, el término "potenciar" se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, bien sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad efectiva para potenciar," tal como se utiliza aquí, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Tal como se utiliza aquí, el término "combinación farmacéutica" significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas bien sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites específicos de tiempo intervinientes; en donde tal administración provee niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último se aplica también a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Los términos "kit" y "artículo de manufactura" se utilizan como sinónimos.

Un "metabolito" de un compuesto divulgado aquí es un derivado de ese compuesto que es formado cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que es formado cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolizado", tal como se usa aquí, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no limitado a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductivas mientras que el glucuroniltransferasas uridina difosfato cataliza la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminos y grupos sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos divulgados aquí son opcionalmente identificados, bien sea mediante la administración de compuestos a un anfitrión y análisis de muestras de tejido del anfitrión, o mediante la incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes.

El término "sujeto" o "paciente" incluye mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros

y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. En un aspecto, el mamífero es un humano.

5 Tal como se utiliza aquí, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o condición, prevención de síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, deteniendo el desarrollo de la enfermedad o afección, atenuando la enfermedad o condición, causando la regresión de la enfermedad o condición, atenuando una condición causada por la enfermedad o afección, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o condición, bien sea profiláctica y/o terapéuticamente.

Rutas de administración

10 Las rutas adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosal, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, solamente a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática, e intranasales.

15 En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe aquí es administrado de una manera local en vez de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, frecuentemente en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, formulaciones de acción prolongada son administradas por implantación (por ejemplo de manera subcutánea o de manera intramuscular) o por inyección intramuscular. Adicionalmente, en otras realizaciones, el fármaco es administrado en un sistema de administración de fármacos direccionados, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En tales realizaciones, los liposomas son direccionados y tomados selectivamente por el órgano. En aún otras realizaciones, el compuesto tal como se describe aquí se provee en la forma de una formulación de liberación rápida, en la forma de una formulación de liberación extendida, o en la forma de una formulación de liberación intermedia. En aún otras realizaciones, el compuesto descrito aquí es administrado por vía tópica.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

25 En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí son formulados en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas son formuladas de una manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que son utilizadas farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas aquí se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporadas aquí como referencia para tal divulgación.

En algunos aspectos, se provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Se proveen aquí composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí se administran como composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es mezclado con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, 40 vehículos, adyuvantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores. En aún otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Una composición farmacéutica, como se usa aquí, se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros componentes químicos (esto es, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como vehículos, excipientes, enlazantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, 45 agentes saborizantes, agentes endulzantes, agentes de desintegración, agentes dispersantes, surfactantes, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humidificadores, plastificantes, estabilizantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, o una o más combinación de los mismos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero.

Una cantidad terapéuticamente efectiva depende, *inter alia*, de la severidad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos se usan opcionalmente solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

5 Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí, se administran a un sujeto por rutas de administración apropiadas, incluyendo, pero no limitado a, las rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsificantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, 10 formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas, y formulaciones de liberación inmediata y controlada mixtas.

15 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son fabricados de una manera convencional, tales como, a modo de ejemplo solamente, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

20 Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo en forma de ácido libre o de base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen el uso de N-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas, fases amorfas, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas realizaciones, existen compuestos descritos aquí en forma no solvatada o en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. También se considera que se divulgan aquí las formas solvatadas de los compuestos presentados aquí.

25 Las composiciones farmacéuticas descritas aquí, que incluyen un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero no limitado a, dispersiones acuosas orales, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones, formas de dosificación orales sólidas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones en multipartículas, y formulaciones de liberación inmediata y de liberación controlada mixtas.

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral o administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, una dispersión, una solución, una emulsión, un ungüento, o una loción.

35 Las preparaciones farmacéuticas que se administran por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión contienen los ingredientes activos en mezcla con agente de relleno tal como lactosa, enlazantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En algunas realizaciones, las cápsulas de ajuste por presión no incluyen ningún otro ingrediente además de la cubierta de la cápsula y el ingrediente activo. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, 40 tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se adicionan estabilizadores.

Todas las formulaciones para administración oral están en dosificaciones adecuadas para tal administración.

45 En un aspecto, las formas de dosificación orales sólidas se preparan mezclando un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más de los siguientes: antioxidantes, agentes saborizantes, y materiales de transporte tales como enlazantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, surfactantes, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, y diluyentes.

50 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas aquí están en la forma de una tableta, (incluyendo una tableta en suspensión, una tableta de fusión rápida, una tableta que se desintegra al morder, una tableta de desintegración rápida, una tableta efervescente o una capsuleta) , una píldora, un polvo, una cápsula, dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación en multipartículas, perlas, pellas, gránulos. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está

en la forma de un polvo. En todavía otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en la forma de una tableta. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en la forma de una cápsula.

5 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas, tabletas efervescentes, y cápsulas, se preparan mediante la mezcla de partículas de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla en volumen. La mezcla en volumen es subdividida fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectiva, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. En algunas realizaciones, las dosificaciones unitarias individuales incluyen películas de recubrimiento. Estas formulaciones son fabricadas por técnicas de formulación convencionales.

10 Técnicas de formulación convencionales incluyen, por ejemplo, un o una combinación de métodos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) de fusión. Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por aspersion, recubrimiento sobre placa, granulación por fusión, granulación, secado o recubrimiento por aspersion en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, aspersion superior, formación de tabletas, extrusión y similares.

15 En algunas realizaciones, las tabletas incluirán una película que rodea la tableta final comprimida. En algunas realizaciones, la película de recubrimiento provee una liberación retardada del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a partir de la formulación. En otras realizaciones, la película de recubrimiento ayuda en el cumplimiento del paciente (por ejemplo, recubrimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Las películas de recubrimiento incluyendo Opadry® típicamente varían desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 3% del peso de la tableta.

20 Una cápsula es preparada, por ejemplo, mediante la colocación de la mezcla en volumen de la formulación del compuesto descrito anteriormente, en el interior de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) son colocadas en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones son colocadas en cápsulas de gelatina o cápsulas sin gelatina estándar, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación es colocada en una cápsula para asperjar, en donde la cápsula es ingerida en su totalidad o la cápsula es abierta y su contenido es asperjado sobre los alimentos antes de comerlos.

25 En diversas realizaciones, las partículas del compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes son mezclados en seco y se comprimen en una masa, tal como una tableta, que tiene una dureza suficiente para proveer una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente dentro de menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, o menos
30 de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, liberando por lo tanto la formulación en el fluido gastrointestinal.

En todavía otras realizaciones, también se preparan polvos efervescentes. Se han utilizado sales efervescentes para dispersar medicinas en agua para administración oral.

35 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de dosificación oral sólidas son formuladas para proveer una liberación controlada del compuesto activo. La liberación controlada se refiere a la liberación del compuesto activo a partir de una forma de dosificación en el cual es incorporado de acuerdo con un perfil deseado durante un período prolongado de tiempo. Perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo perfiles de liberación sostenida, de liberación prolongada, de liberación pulsátil, y de liberación retardada. En contraste con composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período extendido de tiempo de acuerdo a un perfil predeterminado. Tales tasas de liberación proveen niveles terapéuticamente efectivos de agente durante
40 un período extendido de tiempo y por lo tanto proveen un período de respuesta farmacológica más largo, mientras que se minimizan los efectos colaterales en comparación con las formas convencionales de dosificación de liberación rápida. Tales períodos de respuesta más largos proveen muchos beneficios inherentes que no se logran con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata de acción corta.

45 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas aquí son formuladas como formas de dosificación oral de liberación retardada con recubrimiento entérico, esto es, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe aquí, que utiliza un recubrimiento entérico para afectar a la liberación en el intestino delgado o el intestino grueso. En un aspecto, la forma de dosificación con recubrimiento entérico es una tableta/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o sin recubrir) que contiene gránulos, polvo, pellas, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que son en sí mismo recubiertos o sin recubrir. En un aspecto, la forma de dosificación oral con recubrimiento entérico está en la forma de una cápsula que contiene pellas, perlas o gránulos.
50

Se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como aspersión o recubrimiento sobre placa para aplicar recubrimientos. El grosor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcanza el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

5 En otras realizaciones, las formulaciones descritas aquí son administradas usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proveer uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de espera controlado o en sitios específicos. Formas de dosificación pulsátil de ejemplo y métodos de su fabricación se divulgan en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,011,692, 5,017,381, 5,229,135, 5,840,329 y 5,837,284. En una realización, la forma de dosificación pulsátil incluye al menos dos grupos de partículas, (esto es multipartícula) que contienen cada uno la formulación descrita aquí. El primer grupo de partículas provee una dosis sustancialmente inmediata del compuesto activo tras la ingestión por un mamífero. El primer grupo de partículas es o bien sin recubrir o incluye un recubrimiento y/o sellante. En un aspecto, el segundo grupo de partículas comprende partículas recubiertas. El recubrimiento en el segundo grupo de partículas provee un retardo de aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 7 horas tras la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados para las composiciones farmacéuticas se describen aquí o en la técnica.

15 En algunas realizaciones, se proveen formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente dispersante o un agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. En algunas realizaciones, las formulaciones son un polvo y/o gránulos para suspensión, y por la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

20 En un aspecto, las formas de dosificación de formulaciones líquidas para administración oral están en la forma de suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluyen, pero no se limitan a, dispersiones orales acuosas, emulsiones, soluciones, elixires, geles, y jarabes farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754–757 (2002). Además de las partículas del compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las formas de dosificación líquidas incluyen aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes que potencian la viscosidad, (f) al menos un agente endulzante, y (g) al menos un agente saborizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas incluyen además un inhibidor cristalino.

30 Formulaciones bucales que incluyen un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran usando una variedad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, patentes de los Estados Unidos Nos. 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386, y 5,739,136. Además, las formas de dosificación bucal descritas aquí incluyen además opcionalmente un bioerosionable vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. Para administración bucal o sublingual, opcionalmente las composiciones toman la forma de tabletas, pastillas, o geles formulados de manera convencional.

35 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es parte preparada de una forma de dosificación transdérmica. En una realización, las formulaciones transdérmicas descritas aquí incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. En algunas realizaciones, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero no limitados a, agentes gelificantes, bases de ungüentos y cremas, y similares. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica incluye además un material de soporte tejido o no tejido para potenciar la absorción y prevenir la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas aquí mantienen un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión en la piel.

45 En un aspecto, las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de los compuestos descritos aquí emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica e incluyen emulsiones lipofílicas o reguladas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En un aspecto, tales parches son construidos para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. Además todavía, la administración transdérmica de los compuestos descritos aquí es lograda por medio de parches iontoforéticos y similares. En un aspecto, los parches transdérmicos proveen el administración controlada del compuesto activo. En un aspecto, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la rata para administrar el compuesto a la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

50 En un aspecto, un compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa. En un aspecto, las

5 formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles acuosos o no acuosos fisiológicamente aceptables para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos adecuados acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilén-glicol, glicerol, cremóforo y similares), aceites vegetales y ésteres orgánicos, tales como oleato de etilo. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes y dispersantes. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable está opcionalmente provocada por el uso de agentes que retarden la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

10 Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos aquí se formulan en soluciones acuosas, preferiblemente en reguladores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o regulador de solución salina fisiológica.

15 Para la administración transmucosal, se utilizan en la formulación los penetrantes apropiados para permear la barrera. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con reguladores o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son conocidos.

20 Inyecciones parenterales incluyen bien sea inyección de bolus y/o infusión continua. Las formulaciones para inyección se presentan opcionalmente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de multidosis, con un conservante adicionado. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita aquí están en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y contienen agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En un aspecto, el ingrediente activo está en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

25 En ciertas realizaciones, se emplean sistemas de liberación para compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones provistas aquí también incluyen opcionalmente un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), policarbófilo, ácido acrílico/copolímero de acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano .

30 En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí se administran por vía tópica y se formulan en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o ungüentos. Tales compuestos farmacéuticos contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

35 En una realización, los compuestos de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o condiciones en un mamífero que se beneficiaría de una reducción de la actividad del receptor de estrógeno. Los métodos para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones descritas aquí en un mamífero en necesidad de tal tratamiento, involucra la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (XII) o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente efectivas a dicho mamífero.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen el (los) compuesto (s) descrito aquí se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o condición. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la severidad y el curso de la enfermedad o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente efectivas se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de escalamiento de dosis.

45 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos aquí se administran a un paciente susceptible a o de alguna otra forma en riesgo de una enfermedad particular, trastorno o condición. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas dependen también del estado de salud del paciente, peso, y similares. Cuando se usa en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la severidad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen administrar a

un mamífero, que previamente experimentó al menos un síntoma de la enfermedad que está siendo tratada y se encuentra actualmente en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de evitar un retorno de los síntomas de la enfermedad o condición.

5 En ciertas realizaciones en donde la condición del paciente no mejora, en la discreción del médico la administración de los compuestos se administran crónicamente, es decir, durante un período extendido de tiempo, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otra forma controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

10 En ciertas realizaciones en donde el estado de un paciente mejora, la dosis del fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (esto es, unas "vacaciones del fármaco"). En realizaciones específicas, la duración de las vacaciones de fármaco es entre 2 días y 1 año, incluyendo a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días o más de 28 días. La reducción de la dosis durante unas vacaciones del fármaco es, a modo de ejemplo solamente, en un 10%–100%, incluyendo a modo de ejemplo solamente el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45 %, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

15 Una vez se ha presentado la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento, si es necesario. Subsecuentemente, en realizaciones específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, como una función de los síntomas, a un nivel en el que se conserva la mejora de la enfermedad, trastorno o afección. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas.

20 La cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, condición de la enfermedad y su severidad, la identidad del sujeto o anfitrión (por ejemplo, peso, sexo) en necesidad de tratamiento, pero no obstante es determinada de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que está siendo administrado, la ruta de administración, la condición que está siendo tratada, y el sujeto o anfitrión que está siendo tratado.

25 En general, sin embargo, las dosis empleada para el tratamiento de humanos adultos están típicamente en el rango de 0.1 mg–5.000 mg por día. En un aspecto, la dosis empleada para el tratamiento de humanos adultos son de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis individual o en dosis dividida administrada simultáneamente o a intervalos apropiados, por ejemplo tal como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

30 En una realización, las dosificaciones diarias adecuadas para el compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas aquí son de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal. En algunas realizaciones, la dosificación diaria o la cantidad de activo en la forma de dosificación son inferiores o superiores a los rangos indicados aquí, sobre la base de un número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En diversas realizaciones, las dosificaciones diarias y unitarias se alteran dependiendo de un número de variables incluyendo, pero no limitado a, la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o condición que está siendo tratada, el modo de administración, los requerimientos individuales del sujeto, la severidad de la enfermedad o condición que está siendo tratada, y el juicio del médico.

40 La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limitado a, la determinación de la DL_{50} y la End_{50} . La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD_{50} y End_{50} . En ciertas realizaciones, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usan en la formulación del rango de dosificación diaria terapéuticamente efectiva y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente efectiva para uso en mamíferos, incluyendo humanos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria de los compuestos descritos aquí se encuentra dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con toxicidad mínima. En ciertas realizaciones, el rango de dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada.

Tratamientos de combinación

50 En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes anticáncer.

- 5 En una realización, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí es potenciada por la administración de un adyuvante (esto es, por sí mismo el adyuvante tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global del paciente es potenciado). O, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa mediante la administración de uno de los compuestos descritos aquí con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico.
- 10 En una realización específica, un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es coadministrada con un segundo agente terapéutico, en donde el compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente terapéutico modula diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o condición que está siendo tratada, proveyendo por lo tanto un mayor beneficio general que la administración de cualquier agente terapéutico solo.
- En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o condición que está siendo tratado, el beneficio global experimentado por el paciente es simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente experimenta un beneficio sinérgico.
- 15 En ciertas realizaciones, diferentes dosificaciones terapéuticamente efectivas de los compuestos divulgados aquí se utilizarán en la formulación de composición farmacéutica y/o en regímenes de tratamiento cuando los compuestos divulgados aquí se administran en combinación con uno o más agentes adicionales, tal como un fármaco terapéuticamente efectivo adicional, un adyuvante o similares. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para uso en regímenes de tratamiento de combinación se determina opcionalmente por medios similares a los establecidos anteriormente para los propios activos. Adicionalmente, los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí abarca el uso
- 20 de dosificación metronómica, esto es, proveer dosis más frecuentes, más bajas con el fin de minimizar los efectos colaterales tóxicos. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento de combinación abarca los regímenes de tratamiento en el que la administración de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se inicia antes de, durante, o después del tratamiento con un segundo agente descrito aquí, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el
- 25 segundo agente. También incluye tratamientos en los que un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente que se utiliza en combinación son administrados simultáneamente o en diferentes momentos y/o en la disminución o el incremento de intervalos durante el período de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que empiezan y se detienen en diversas ocasiones para ayudar en el manejo clínico del paciente.
- 30 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar la (s) condición (s) para la cual se busca alivio, es modificado de acuerdo con una variedad de factores (por ejemplo, la enfermedad, trastorno o condición de la que el sujeto padece, la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto). Así, en algunos casos, el régimen de dosificación realmente empleado varía y, en algunas realizaciones, se desvía de los regímenes de dosificación establecidos aquí.
- 35 Para las terapias de combinación descritas aquí, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o condición que está siendo tratada y así sucesivamente. En realizaciones adicionales, cuando se administra conjuntamente con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto provisto aquí es administrado simultáneamente con el uno más o más agentes terapéuticos, o secuencialmente.
- 40 En terapias de combinación, los agentes terapéuticos múltiples (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos aquí) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los agentes terapéuticos múltiples son, a modo de ejemplo solamente, provistos en una forma individual, unificada, o en formas múltiples (por ejemplo, como una píldora individual o como dos píldoras separadas).
- 45 Los compuestos de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como las terapias de combinación, se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o condición, y el momento de administración de la composición que contiene un compuesto varía. Así, en una realización, los compuestos descritos aquí se utilizan como un profiláctico y se administran de forma continua a los sujetos con una propensión a desarrollar condiciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o condición. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En realizaciones específicas, un compuesto descrito aquí se administra tan pronto como sea posible después
- 50 de que se detecta o se sospecha la aparición de una enfermedad o condición, y durante una longitud de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad. En algunas realizaciones, la longitud requerida para el tratamiento varía, y la duración del tratamiento se ajusta para adaptarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto descrito aquí, o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años.

Agente de ejemplo para uso en terapia de combinación

5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en combinación con al menos un agente terapéutico adicional en el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes del receptor de estrógeno o mediadas por el receptor de estrógeno, tales como trastornos proliferativos, incluyendo el cáncer, comprende la administración a un mamífero un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con la terapia de bloqueo hormonal, quimioterapia, terapia de radiación, anticuerpos monoclonales, o combinaciones de los mismos.

10 La terapia de bloqueo hormonal incluye el uso de agentes que bloquean la producción de estrógenos o bloquean los receptores de estrógeno. En algunas realizaciones, la terapia de bloqueo hormonal incluye el uso de moduladores del receptor de estrógeno y/o inhibidores de la aromatasa. Los moduladores del receptor de estrógeno incluyen derivados de trifeniletileno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, 3-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, TAT-59 (un derivado fosforilado de 4-hidroxitamoxifeno) y GW5638 (un ácido carboxílico derivado de tamoxifeno)); moduladores del receptor de estrógenos no esteroideos (por ejemplo, raloxifeno, LY353381 (SERM3) y LY357489); moduladores del receptor de estrógenos esteroideos (por ejemplo, ICI-182,780). Los inhibidores de aromatasa incluyen los inhibidores de la aromatasa esteroideos y los inhibidores de la aromatasa no esteroideos. Inhibidores de la aromatasa esteroideos incluyen, pero no se limitan a, tales como exemestano. Inhibidores de la aromatasa no esteroideos incluyen, pero no se limitan a, tales como anastrozol y letrozol.

20 La quimioterapia incluye el uso de agentes anticáncer.

Los anticuerpos monoclonales incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin).

25 En algunas realizaciones, el al menos un agente terapéutico adicional para uso en combinación con un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluye uno o más de los siguientes: abiraterona; abarelix; adriamicina; actinomicina; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acromina; adozelesina; aldesleuquina; alemtuzumab; alopurinol; alitretinoína; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ácido aminolevulínico; amifostina; amsacrina; anastrozol; antramicina; aprepitant; trióxido arsénico; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; clorhidrato de bendamustina; benzodopa; bevacizumab; bexaroteno; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafide; bizelesina; bleomicina; sulfato de bleomicina; bortezomib; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemide; carbetimero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; capecitabina; cedefingol; cetuximab; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dasatinib; clorhidrato de daunorubicina; dactinomicina; darbeopetina alfa; decitabine; degarelix; dineleucina diftotox; dexormaplatin; clorhidrato de dexrazoxano; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; eltrombopag olamina; enloplatino; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; epoetina alfa; erbulozol; clorhidrato de erlotinib; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; everolimus; exemestano; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; floxiridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabine; fosquidona; fostriecina sodio; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; gemcitabina -cisplatino; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; ibritumomab tiuxetan; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; imiquimod; interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; ixabepilona; acetato de lanreotida; lapatinib; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprolide; leucovorina cálcica; acetato de leuprolide; levamisol; citarabina liposómica; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoxaleno; metoprina; meturedopa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicina C; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nandrolona fenpropionato; nelarabina; nilotinib; nocodazole; nofetumomab; nogalamicina; ofatumumab; orelvekina; ormaplatino; oxaliplatino; oxisuran; paclitaxel; palifermina; clorhidrato de palonosetrón; pamidronato; pegfilgrastim; pemetrexed disódico; pentostatina; panitumumab; clorhidrato de pazopanib; pemetrexed disódico; plerixafor; pralatrexato; pegaspargasa; peliomicina; pentamustine; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; quinacrina; clorhidrato de raloxifeno; rasburicasa; vacuna bivalente de HPV recombinante; vacuna cuadrivalente de HPV recombinante; riboprine; rogletimide; rituximab; romidepsin; romiplostim; safingol; clorhidrato de safingol; sargramostim; semustina; simtrazeno; sipuleucel-T; sorafenib; esparfosato sodio; esparsomicina; clorhidrato de

espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; malato de sunitinib; talisomicina; citrato de tamoxifeno; tecogalán sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temozolomida; temoporfina; temsirolimus; teniposide; teroxirona; testolactona; talidomida; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecan; toremifeno; tositumomab y 1 131 tositumomab de yodo; trastuzumab; acetato de trestolona; tretinoína; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; valrubicina; vaporetida; verteparfina; vinblastina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorinostat; vorozol; zeniplatino; zinostatina; ácido zoledrónico; y clorhidrato de zorubicina.

En algunas realizaciones, el al menos un agente quimioterapéutico adicional se selecciona de, a modo de ejemplo solamente, alemtuzumab, trióxido arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecan, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas de nitrógeno tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como la tretinoína, inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de la tirosina quinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para el tratamiento de los signos o síntomas inducidos por tal terapia incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol 1.

En un aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra o se formula en combinación con uno o más agentes anticáncer. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticáncer son agentes proapoptóticos. Ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: gosipol, Genasense, polifenol E, Clorofusin, todos los ácidos transretinoicos (ATRA), briostatina, ligandos que inducen la apoptosis relacionada con el factor tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, todos los ácidos transretinoicos, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, paclitaxel y análogos de paclitaxel. Los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura común, también han demostrado tener la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y son opcionalmente útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos aquí.

Otros ejemplos de agentes anticáncer para uso en combinación con un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen inhibidores de señalización de la proteína de quinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; Inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).

Ejemplos adicionales de agentes anticáncer para uso en combinación con un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen inhibidores de la aromataza. Inhibidores de aromataza incluyen inhibidores de la aromataza esteroideas e inhibidores de la aromataza no esteroideas. Inhibidores de la aromataza esteroideas incluyen, pero no se limitan a, exemestano. Inhibidores de la aromataza no esteroideas incluyen, pero no se limitan a, anastrozol y letrozol.

Aún otros agentes anticáncer para uso en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusitne, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de productos naturales para uso en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero no se limitan a los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

Ejemplos de agentes alquilantes para uso en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), alquilo sulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusitne, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza para tratar el cáncer en combinación con: un segundo antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida), un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida).

5 Otros agentes que se utilizan opcionalmente como se describe aquí para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatin), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), derivado de metil hidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

10 Ejemplos de agentes anticáncer que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozole, Dolastatina 10, Isetionato de Mivobulina, Vincristina, NSC-639829, discodermolide, ABT-751, Altorhyrtins (como Altorhyrtin A y Altorhyrtin C), Espongistatinas (tal como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, y esponjistatina 9), Clorhidrato de Cemadotina, Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C, Epotilona D, Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-azaepotilona B, 21-aminoepotilona B, 21-hidroxiopotilona D, 26-fluoroepotilona, Auristatina PE, Soblidotin, Sulfato de Vincristina, Criptoficina 52, Vitilevuamide, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidin, Oncocidina A1 Fijianolide B, Laulimalida, Narcosina, Nascapina, Hemiasterlina, Vanadoceno acetilacetato, Indanocine Eleutherobins (tal como Desmetileuterobin, Desaeileuterobin, Isoeuterobin A y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina Halicondrina B, Diazonamida A, Taccalonolida A, Diozostatina, (-)-Fenilahistina Mioseverin B, Resverastatin fosfato sodio.

20 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa, anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa o activador del plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatrán (por ejemplo, etexilato de dabigatrán), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065A, otamixabán, LY517717, o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatrán, o BIBR 1048.

25 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en combinación con agentes antieméticos para tratar las náuseas o emesis, que resultan de la utilización de un compuesto de Fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, agentes anticáncer y/o terapia de radiación.

30 Los agentes antieméticos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor de 5HT3 (tal como ondansetrón, granisetron, tropisetron, palonosetrón, y zatisetrón), agonistas del receptor GABA_B (tales como baclofeno), corticosteroides (tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, u otros), antagonistas de la dopamina (tales como, pero no limitándose a, la domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistaminas (antagonistas de los receptores de histamina H1, tales como, pero no limitado a, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como, pero no limitados a, cannabis, marinol, dronabinol), y otros (tales como, pero no limitados a, trimetobenzamida; jengibre, Emetrol, propofol).

35 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en combinación con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Tal agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de la eritropoyesis continua (tal como epoetina- α).

40 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en combinación con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Ejemplos de agentes útiles en el tratamiento de la neutropenia incluyen, pero no se limitan a, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de los neutrófilos tal como un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

45 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con corticosteroides. Los corticosteroides, incluyen, pero no se limitan a: betametasona, prednisona, alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortide, flumetasona, flunisolide, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, y ulobetasona.

5 En una realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un mamífero en combinación con un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID). Los NSAID incluyen, pero no se limitan a: aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de colina magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno de calcio, flurobiprofen, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketorolac, trometamina ketorolaco, naproxeno, oxaprozina, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, inhibidores específicos de COX-2 (tales como, pero no limitados a, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS- 502, JTE-522, L-745,337 y NS398).

10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con un analgésico.

15 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en combinación con terapia de radiación (radioterapia). La terapia de radiación es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La terapia de radiación es opcionalmente utilizada para tratar tumores sólidos localizados, tales como cánceres de la piel, lengua, laringe, cerebro, seno, próstata, colon, útero y/o cérvix. También se utiliza opcionalmente para tratar la leucemia y linfoma (cáncer de las células que forman la sangre y el sistema linfático, respectivamente).

20 Una técnica para administrar radiación a las células cancerosas es colocar implantes radiactivos directamente en un tumor o cavidad del cuerpo. Esto se llama radioterapia interna (braquiterapia, radiación intersticial, y irradiación intracavitaria son los tipos de radioterapia interna.) El uso de la radioterapia interna, la dosis de radiación se concentra en un área pequeña, y el paciente permanece en el hospital durante unos días. La radioterapia interna se utiliza con frecuencia para el cáncer de la lengua, útero, próstata, colon y cuello cérvix.

El término "radioterapia" o "radiación ionizante" incluyen todas las formas de radiación, incluyendo pero no limitadas a radiación α , β y γ y luz ultravioleta.

Kits / Artículos de fabricación

25 Para uso en las aplicaciones terapéuticas descritas aquí, también se describen aquí los kits y artículos de fabricación. Tales kits comprenden opcionalmente un vehículo, paquete o contenedor que es compartimentado para recibir uno o más contenedores tales como viales, tubos, y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados para ser utilizado en un método descrito aquí. Los contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de prueba. Los contenedores se forman a partir de cualquier material aceptable, incluyendo, por ejemplo, vidrio o plástico.

30 Por ejemplo, los contenedores comprenden uno o más compuestos descritos aquí, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se divulga aquí. Los contenedores tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos aquí.

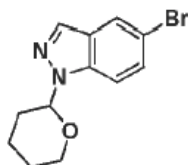
35 Un kit comprenderá típicamente uno o más contenedores, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para uso de un compuesto descrito aquí. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, reguladores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas para portadores, paquetes, contenedor, viales y/o tubos que presentan listas de los contenidos y/o instrucciones para uso e insertos en el paquete con instrucciones para uso. También se incluirá típicamente un conjunto de instrucciones.

40 Una etiqueta está opcionalmente sobre o asociada con el contenedor. Una etiqueta está opcionalmente sobre un contenedor cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el mismo contenedor; una etiqueta está opcionalmente asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el contenedor, por ejemplo, como un inserto de paquete. Una etiqueta se utiliza opcionalmente para indicar que los contenidos se van a utilizar para una aplicación terapéutica específica. Las etiquetas indican opcionalmente instrucciones para el uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos aquí.

EJEMPLOS

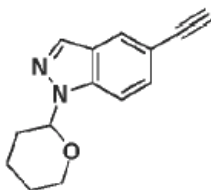
50 Estos ejemplos se proveen solamente para fines ilustrativos y no limitan el alcance de las reivindicaciones provistas aquí. Los compuestos marcados con * no son de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1: Preparación de 5-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 1)

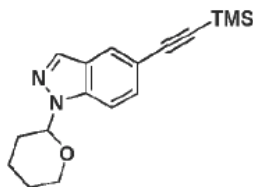


5 Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética, un septum de goma, y una entrada de N₂, se cargó con 5-bromo-1H-indazol (10 g, 50.7 mmol) y diclorometano anhidro (101 mL). A esta solución, se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (23 mL, 253.8 mmol) en una porción a temperatura ambiente seguido por la adición de PPTS (1.28 g, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Tras la terminación por TLC, la mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel (0–10% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (13 g) como un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.73–3.69 (m, 1H), 2.43–2.31 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 2H), 1.80–1.64 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 2H).

Ejemplo 2: Preparación de 5-Etínil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 2)



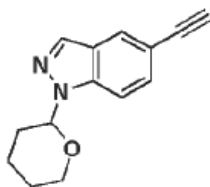
15 Etapa 1: 1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etínil)-1H-indazol



20 A un tubo de presión de 250 mL, se agregó 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (11.9 g, 42.3 mmol; Intermediario 1), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (1.48 g, 0.05 mmol), CuI (0.8 g, 4.2 mmol) y THF/trietilamina (5:1, 85 mL). Esta mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂, y después se adicionó trimetilsililacetileno (9 mL, 63.5 mmol). El tubo de presión se selló y se calentó a 80°C durante 2 días. Tras la finalización por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celita con acetato de etilo (200 mL). El filtrado se concentró para dar el producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: 299 (M+H)⁺.

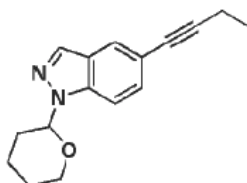
Nota: Para este compuesto y otros compuestos preparados utilizando esta reacción, se han empleado procedimientos alternativos usando una amina, tal como trietilamina o pirrolidina, como el único solvente.

25 Etapa 2: 5-Etínil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



5 Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética, un septum de goma, y una entrada de N₂, se cargó con una solución de 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-indazol (12.6 g, 42.2 mmol) en MeOH. A esta solución, se agregó en una porción K₂CO₃ sólido (0.58 g, 4.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras la finalización por TLC, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel (0–10% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (4.7 g) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.78–3.68 (m, 1H), 2.43–2.32 (m, 1H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.81–1.66 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 2H).

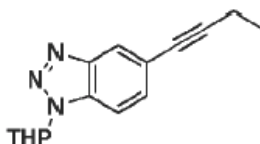
10 Ejemplo 3: Preparación de 5-(But-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 3)



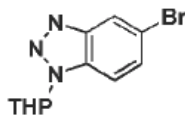
15 Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética, un septum de goma, y una entrada de N₂, se cargó con 5-etinil-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-il)-1H-indazol (4.2 g, 18.6 mmol; Intermediario 2) y THF anhidro/TMEDA (9:1, 93 mL). Esta solución se enfrió a –78°C en un baño de IPA/hielo seco, y se adicionó n-BuLi (17.4 mL de solución en hexanos, 27.84 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a –78°C, y luego se añadió yodoetano (2.23 mL, 27.84 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y luego se calentó a 40°C durante la noche. Tras la finalización por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel (0–10% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (1.42 g) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.84 (dd, 1H), 3.89–3.86 (m, 1H), 3.76–3.72 (m, 1H), 2.45–2.36 (m, 3H), 2.04–1.94 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.57–1.20 (m, 2H), 1.16 (t, 3H); LCMS: 255 (M+H)⁺.

25 Nota: Para este compuesto y otros compuestos preparados utilizando esta reacción, ha sido empleado bis(trimetilsilil)amida de litio como la base en THF a 0°C seguido por alquilación con haluro de alquilo a reflujo.

Ejemplo 4: Preparación de 5-(But-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (Intermediario 4)

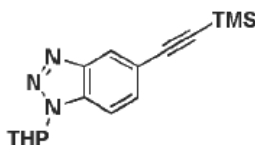


Etapa 1: 5-Bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



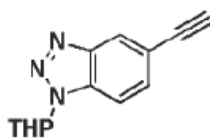
Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra agitadora magnética, un septum de goma y entrada de N₂ se cargó con 5-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (4.5 g, 22.7 mmol) y diclorometano anhidro (114 mL). A esta solución, se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (10.3 mL, 113.6 mmol) en una porción a temperatura ambiente seguido de la adición de PPTS (0.57 g, 2.27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se monitorizó por TLC. Al terminar, la mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (50 mL), agua (100 mL), y luego con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo que se purificó en una columna de sílica gel eluido con 0–10% acetato de etilo en hexanos, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (3.6 g). LCMS: 198 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

Etapa 2: 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



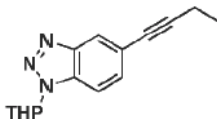
Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra agitadora magnética, un septum de goma y entrada de N₂ se cargó con 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (3.5 g, 12.4 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0.87 g, 1.24 mmol), CuI (0.47 g, 0.48 mmol) y trietilamina (62 mL). Esta mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂. Se agregó trimetilsililacetileno (3.5 mL, 24.8 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se monitorizó por LCMS. Al terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celita, se lavó con acetato de etilo (100 mL), y se concentró. El producto crudo se purificó sobre una columna de sílica gel eluyendo con 5% de acetato de etilo en hexanos para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3.6 g). LCMS: 216 [(MTHP+ H)⁺H]⁺.

Etapa 3: 5-Etnil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra agitadora magnética, un septum de goma y entrada de N₂ se cargó con una solución de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (3.5 g, 11.7 mmol) en MeOH (59 mL). A esta solución, se añadió K₂CO₃ sólido (0.16 g, 1.17 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se monitorizó por TLC. Al terminar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el material crudo. Este producto crudo se purificó sobre una columna de sílica gel eluido con 5% de acetato de etilo en hexanos produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2.6 g). LCMS: 144 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

Etapa 4: 5-(But-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

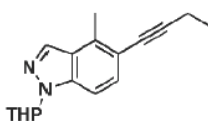


- Un matraz de fondo redondo de 200 mL equipado con una barra agitadora magnética, un septum de goma y entrada de N₂ se cargó con 5-etinil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzo [d] [1,2,3]triazol (2.5 g, 11 mmol) y THF anhidro (110 mL). Esta solución se enfrió entonces hasta 0 °C en un baño de hielo. Entonces, se agregó una solución de LiHMDS (27 mL, THF 1M, 27 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. A esta mezcla a 0 °C, se agregó yodoetano (4.4 mL, 55 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, y luego se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se monitorizó por LCMS. Al terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna de sílica gel eluida con 5% de acetato de etilo en hexanos produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1.6g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.01 (dd, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.75–3.64 (m, 1H), 2.45–2.36 (m, 3H), 2.08–1.91 (m, 2H), 1.74–1.62 (m, 1H), 1.58–1.50 (m, 2H), 1.11 (t, 3H); LCMS: 172 [(M-THP+H)⁺H]⁺.
- Los Intermediarios de la Tabla 2 se prepararon a partir de materiales de partida conocidos o comerciales siguiendo los procedimientos delineados para los Intermediarios 1–4.

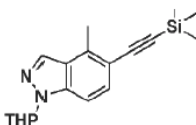
Intermediario 5	6-(But-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 6	4-(But-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 7	1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trideuterobut-1-in-1-il)-1H-indazol	
Intermediario 8	5-(But-1-in-1-il)-7-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 9	5-(But-1-in-1-il)-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	

Intermediario 10	5-(But-1-in-1-il)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 11	5-(But-1-in-1-il)-3-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 12	5-(Prop-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 13	5-(Pent-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 14	5-(Perdeuterobut-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	

Ejemplo 5: Preparación de 5-(But-1-in-1-il)-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 15)



Etapa 1: 4-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-indazol



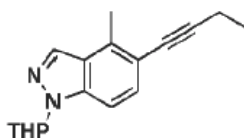
5

10

Una mezcla de 5-bromo-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (915 mg, 3.10 mmol; preparada a partir de 5-bromo-4-metil-1H-indazol siguiendo el procedimiento delineado para el Intermediario 1), yoduro de cobre (72 mg, 0.38 mmol), tetracloropaladato de sodio (55 mg, 0.19 mmol), 2-(di-tert-butilfosfina)-1-fenil-1H-indol (128 mg, 0.379 mmol), y TMEDA: H₂O (9:1, 10 mL) se desgasificó con tres ciclos de vacío/nitrógeno. Se agregó etiniltrimetilsilano a la reacción, y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 90 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y la Celita se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se lavó (solución saturada de NaHCO₃, 2 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó sobre una columna de sílica gel

para dar el compuesto deseado. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.24 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.82 (dd, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 0.24 (s, 9H); LCMS: 313 (M+H)⁺

Etapa 2: 5-(But-1-in-1-il)-4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



5

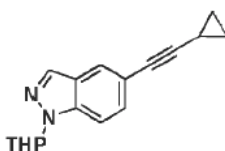
El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-indazol siguiendo los procedimientos delineados para el Intermediario 2 (etapa 2) y el Intermediario 3. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.97 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (q, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

10 El Intermediario en la Tabla 3 se preparó a partir de 5-bromo-6-metil-1H-indazol siguiendo los procedimientos delineados para el Intermediario 15.

Tabla 3

Intermediario 16	5-(But-1-in-1-il)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
------------------	---	--

Ejemplo 6: Preparación de 5-(Ciclopropil-etnil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 17)

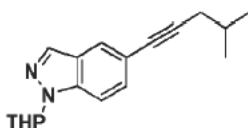


15

20 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 L se cargó con 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (31.2 g, 111 mmol; Intermediario 1) y trietilamina (500 mL). El matraz se desgasificó con tres ciclos de vacío/ N_2 , seguido por la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7.7 g, 11 mmol) y CuI (2.1 g, 11 mmol) bajo atmósfera de N_2 . El matraz se desgasificó de nuevo con tres ciclos de vacío/ N_2 . Se agregó entonces etnilciclopropano (70% en tolueno, 20.9 g, 222 mmol) a través de una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Al terminar, el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con diclorometano (600 mL), se lavó con agua (2x200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó adicionalmente sobre columna de sílica gel (1:100-1:20 EtOAc/éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (27.0 g). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 5.84 (dd, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 3H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H); LCMS: 267 (M+H)⁺.

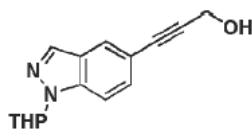
25

Ejemplo 7: Preparación de 5-(4-Metilpent-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 18)



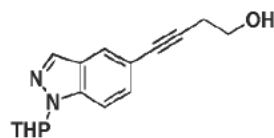
A una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (3.0 g, 10.7 mmol; Intermediario 1), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.03 g, 1.07 mmol) y CuI (203 mg, 1.07 mmol) en trietilamina (30 mL), se agregó 4-metilpent-1-ino (2.23 g, 27.8 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. Al terminar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua (3x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (0-10% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (2.2 g) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.05-1.94(m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.02 (d, 6H); LCMS: 283 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: Preparación de 3-(1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)prop-2-in-1-ol (Intermediario 19)



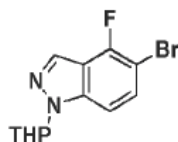
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL se cargó con 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (14.0 g, 50 mmol; Intermediario 1) y trietilamina (300 mL). El matraz se desgaseó con 3 ciclos de vacío/N₂, seguido por la adición de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.5 g, 5 mmol) y CuI (0.95 g, 5 mmol) bajo atmósfera de N₂. El matraz se desgaseó de nuevo con 3 ciclos de vacío/N₂. Se adicionó Prop-2-in-1-ol (8.4 g, 150 mmol) a través de una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Al terminar, el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con diclorometano (400 mL), se lavó con agua (3x200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó adicionalmente sobre columna de sílica gel (1:100-1:20 EtOAc/éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (11.1 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 5.33 (t, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H); LCMS: 257 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: Preparación de 4-(1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol (Intermediario 20)

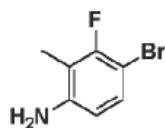


A una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (17.0 g, 60.7 mmol; Intermediario 1), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.80 g, 6.07 mmol), CuI (1.20 g, 6.07 mmol) y trietilamina (170 mL), se adicionó but-3-in-1-ol (6.80 g, 97.2 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. Al terminar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (30-50% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (8.0 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.84 (dd, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H); LCMS: 271 (M+H)⁺.

Ejemplo 10: Preparación de 5-Bromo-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 21)

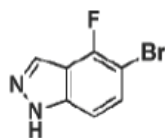


Etapas 1: 4-Bromo-3-fluoro-2-metilaniolina



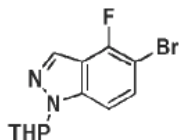
5 A una solución de 3-fluoro-2-metilanilina (20 g, 0.16 mol) en CH₃CN (500 mL) se agregó NBS (31.3 g, 0.176 mol) en porciones a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al terminar, se adicionó lentamente Na₂S₂O₃ saturado (500 mL) en la mezcla de reacción a 10 °C. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron in vacuo. El residuo se lavó con éter de petróleo produciendo el compuesto del título (20 g), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.08 (t, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.35 (br, 2H), 1.98 (d, 3H).

Etapa 2: 5-Bromo-4-fluoro-1H-indazol



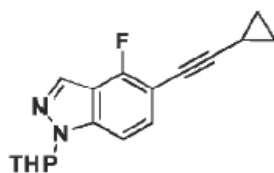
10 A una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (20 g, 98.0 mmol) en CH₃CO₂H (600 mL) se agregó NaNO₂ (8.1 g, 118 mmol) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al terminar, se agregó NaOH acuoso (50%) a la mezcla de reacción hasta que el pH fue ~7-8. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0-40% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (16 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.58 (br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.38 (d, 1H).

15 Etapa 3: 5-Bromo-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



20 A una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (50 g, 0.23 mol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (23 g, 0.28 mol) en diclorometano seco (1000 mL) se agregó p-TsOH (2.2 g, 11.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a esa temperatura. Al finalizar, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) lentamente a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0-2 % de EtOAc en éter de petróleo) y luego recristalizó a partir de éter de petróleo para producir el compuesto del título (55 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.89 (dd, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H); LCMS: 299 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 11: Preparación de 5-(Ciclopropyletínil)-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 22)



5

En un tubo de alta presión, una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-H-indazol (8.0 g, 26.8 mmol; Intermediario 21), PdCl₂(PPh)₃)₂ (3.7 g, 5.35 mmol), CuI (1.0 g, 5.35 mmol) y trietilamina (30 mL) se desoxigenó con tres ciclos de vacío/nitrógeno. Se agregó etinilciclopropano (8.9 g, 134 mmol) bajo atmósfera de N₂. El tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 63 horas. Al terminar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0~10% de acetato de etilo en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (4.3 g). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 5.88 (dd, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.76–3.73 (m, 2H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.76–1.72 (m, 1H), 1.62–1.56 (m, 3H), 0.93–0.89 (m, 2H), 0.79–0.74 (m, 2H); LCMS: 285 (M+H)⁺.

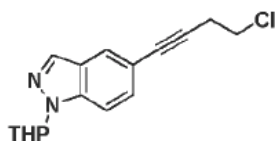
10

Los compuestos Intermediarios en la Tabla 4 se prepararon a partir del Intermediario 1 (o el isómero 4-bromo) siguiendo los procedimientos delineados para los Intermediarios 17–20, 22.

Tabla 4.

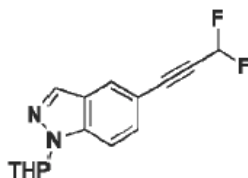
Intermediario 23	4-(Ciclopropiloetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 24	5-(Ciclopentiloetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 25	5-(Ciclohexiloetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 26	5-(3-Metilbut-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 27	5-(Hex-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 28	5-(3-Ciclopentiloprop-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	

Ejemplo 12: Preparación de 5-(4-Clorobut-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 29)

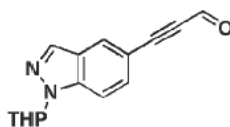


5 A una solución de 4-(2-(4-(3-chloroprop-1-yn-1-yl)phenyl)-1H-indazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (1.0 g, 3.7 mmol; Intermediario 20) en piridina seca (10 mL) se agregó gota a gota POCl_3 (2.4 g, 14.7 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al terminar, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó adicionalmente sobre columna de sílica gel (0-20% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (400 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H); LCMS: 289 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 13: Preparación de 5-(3,3-Difluoroprop-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-indazole (Intermediario 30)

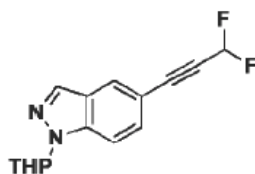


Etapa 1: 3-(1-(Tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)propiolaldehído



15 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL se cargó con 3-(1-(tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)propiolaldehyde (11.4 g, 44.2 mmol; Intermediario 19), diclorometano (300 mL) y MnO_2 (38.4 g, 442 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al terminar, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (1:100-1:20 EtOAc/ éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (6.4 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.45 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H); LCMS: 255 (M+H) $^+$.

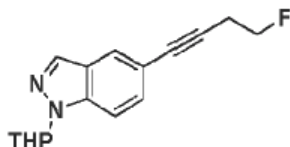
Etapa 2: 5-(3,3-Difluoroprop-1-yn-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-indazole



25 Un matraz de fondo redondo de 500 mL se cargó con diclorometano seco (200 mL), trietilamina \cdot 3HF (8.06 g, 50.1 mmol) y XtalFluor-E (8.61 g, 37.6 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 3-(1-(tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)propiolaldehyde (3.21 g, 12.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar, se agregó NaHCO_3 saturado (100 mL) a la mezcla. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se

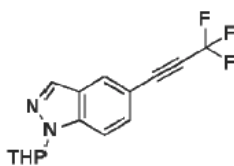
secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (1:100–1:20 EtOAc/éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (1.71 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.90 (dd, 1H), 3.90–3.87 (m, 1H), 3.79–3.73 (m, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.79–1.65 (m, 1H), 1.60–1.56 (m, 2H); LCMS: 277 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 14: Preparación de 5-(4-Fluorobut-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 31)

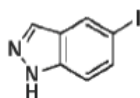


- 10 A una solución de 4-(1-tetrahydro-2H-piran-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol (1.0 g, 3.7 mmol; Intermediario 20) en diclorometano seco (25 mL), se agregó trietilamina•3HF (1.2 g, 7.4 mmol). Se agregó entonces XtalFluor-E (1.2 g, 5.5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar, la solución de reacción se neutralizó mediante la adición lenta de NaHCO_3 saturado (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0–20% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (100 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 4.60 (dt, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.78–3.71 (m, 1H), 2.89 (dt, 2H), 2.48–2.34 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.58 (m, 2H); LCMS: 273 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 15: Preparación de 1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)-1H-indazol (Intermediario 32)

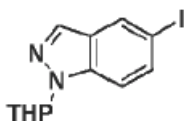


Etapa 1: 5-Yodo-1H-indazol



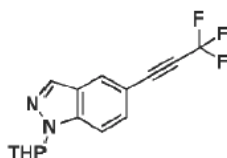
- 20 A una solución de 4-yodo-2-metilnilina (1.09 g, 4.68 mmol) en $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (40 mL), se agregó NaNO_2 (0.39 g, 5.65 mmol) y agua (1 mL) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Al terminar, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0–40% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (0.90 g). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 13.23 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

- 25 Etapa 2: 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



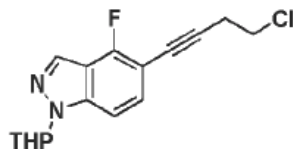
A una mezcla de 5-yodo-1H-indazol (0.90 g, 3.69 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1.57 g, 18.7 mmol) en diclorometano seco (20 mL), se agregó (0.08 g, 0.41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. Al finalizar, se agregó lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0-5% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (1.0 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H).

Etapa 3: 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)-1H-indazol

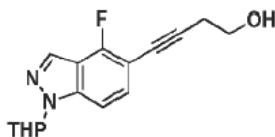


A una solución de LDA (2 M en THF, 3.2 mL, 6.4 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó gota a gota 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (0.55 g, 3.1 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 15 minutos, seguido por la adición de ZnCl₂ (1 M en éter etílico, 6.5 mL, 6.5 mmol) y TMEDA (1 mL, 6.5 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante otros 30 minutos adicionales y luego 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 5-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0.99 g, 3.0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.21 g, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas bajo atmósfera de N₂. Al terminar, la mezcla de reacción se detuvo con agua (100 mL) y luego se diluyó con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0-20% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (299 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 5.91 (dd, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H); LCMS: 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: Preparación de 5-(4-Clorobut-1-in-1-il)-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 33)

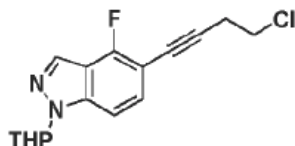


Etapa 1: 4-(4-Fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol



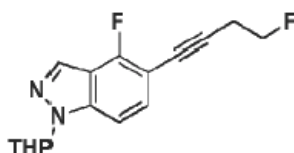
A una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2.80 g, 9.36 mmol, Intermediario 21), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (660 mg, 0.94), CuI (180 mg, 0.94 mmol) y trietilamina (50 mL) se agregó but-3-in-1-ol (2.0 g, 28.1 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. Al terminar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (3x10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó sobre columna de sílica gel (0-20% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (2.0 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 5.94 (dd, 1H), 4.99 (t, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H).

Etapa 2: 5-(4-Clorobut-1-in-1-il)-4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



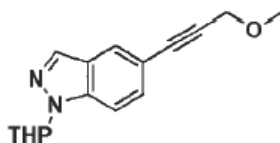
5 A una mezcla de 4-(4-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol (4.6 g, 16.0 mmol) en piridina (50 mL), se agregó POCl_3 (10.3 g, 67.3 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al finalizar, la solución de reacción se vertió en agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. El residuo se purificó sobre columna de sílica gel (0~10% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (2.62 g). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 5.87 (dd, 1H), 3.90–3.69 (m, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.41–2.29 (m, 1H), 2.06–1.94 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.60–1.54 (m, 2H); LCMS: 307 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 17: Preparación de 4-Fluoro-5-(4-fluorobut-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 34)



15 A una solución de 4-(4-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol (3.4 g, 11.8 mmol; Intermediario 33, Etapa 1) en diclorometano seco (100 mL), se agregó trietilamina•3HF (7.6 g, 47.2 mmol). Entonces se agregó XtalFluor-E (8.0 g, 34.9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar, la solución de reacción se neutralizó mediante la adición lenta de NaHCO_3 saturado (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (0~20% de EtOAc en éter de petróleo), y luego re-cristalizó a partir de éter de petróleo para dar el compuesto del título (1.3 g). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 5.89 (dd, 1H), 4.60 (dt, 2H), 3.91–3.85 (m, 1H), 3.80–3.69 (m, 1H), 2.93 (dt, 2H), 2.46–2.28 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.60–1.52 (m, 2H); LCMS: 291 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 18: Preparación de 5-(3-Metoxiprop-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 35)



25 Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.42 g, 10.5 mmol) a una solución de 3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)prop-2-in-1-ol (1.01 g, 3.94 mmol; Intermediario 19) en THF (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y luego se agregó yodometano (1.67 g, 11.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc/éter de petróleo = 1:30) para producir el compuesto del título (0.714 g, rendimiento de 67.3%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.47–7.45 (m, 1H), 5.85–5.83 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.76–3.71 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.40–2.37 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.73–1.72 (m, 1H), 1.57–1.55 (3, 2H). LCMS: 2.71 (M+H)⁺.

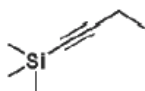
30

Los intermediarios de la Tabla 5 se prepararon a partir del Intermedio 1 siguiendo los procedimientos delineados para los intermedios 19, 20 y 35.

Tabla 5

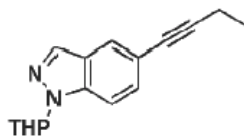
Intermediario 36	5-(4-Metoxibut-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 37	5-(5-Metoxipent-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
Intermediario 38	5-(6-Metoxihex-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	

Ejemplo 19: Preparación de But-1-in-1-iltrimetilsilano (Intermediario 39)



- 5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 L se cargó con (trimetilsilil)acetileno (116 g, 1.19 mol) y THF seco (400 mL). La solución se enfrió a -78°C . A esta solución, se agregó gota a gota butil-litio en hexano (2.5 M, 500 mL, 1.25 mol) durante 2 horas. La mezcla resultante se calentó a 0°C durante 10 minutos y luego se reenfrió a -78°C . Se agregó HMPA (234 g, 1.31 mol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. A esta solución, se agregó yodetano (200 g, 1.28 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al terminar, la mezcla de
- 10 reacción se lavó con agua (4x600 mL) y luego con salmuera (2x500 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El Hexano y THF se destilaron en $75\text{--}110^{\circ}\text{C}$. Se destiló but-1-in-1-iltrimetilsilano entre 125 a 135°C produciendo 91 g de un líquido incoloro (61%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (q, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.11 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 108.8, 83.3, 13.7, 13.4, 0.0.

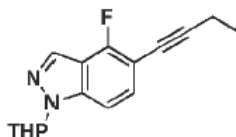
Ejemplo 20: Preparación alternativa del Intermediario 3



- 15 Una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (39.6 g, 0.142 mol; Intermediario 1), Cs_2CO_3 (60.0 g, 184 mmol), CuI (1.35 g, 7.08 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.59 g, 7.08 mmol), dppf (3.93 g, 7.08 mmol), y N,N-dimetilacetamida (DMA, 160 mL) se desgasificó con tres ciclos de vacío/nitrógeno. Se agregó but-1-in-1-iltrimetilsilano (23.2 g, 184 mmol; Intermediario 39), y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 5 h bajo N_2 ; Tras finalizar mediante LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y H_2O (300 mL) y luego se filtró. La capa orgánica del filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre columna de sílica gel (malla 300-400, 20 cm de diámetro y 15 cm de altura) utilizando EtOAc/éter de petróleo (1 L de éter de petróleo, luego 1 L de EtOAc/éter de petróleo=
- 20

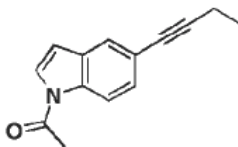
1/50; y luego EtOAc/éter de petróleo = 1/30 hasta que el subproducto se lavó, luego EtOAc/éter de petróleo = 1/10 para recoger el producto), produciendo un aceite amarillo (33 g) que se solidificó con el tiempo en el refrigerador a 4 °C. El sólido resultante se lavó adicionalmente con éter de petróleo (200 mL, luego 3 x 50 mL) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (26 g, 73%).

5 Ejemplo 21: Preparación de 5-(But-1-in-1-il)-4-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 40)

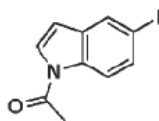


10 Se burbujeó nitrógeno en una solución de 5-bromo-4-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (19.7 g, 65.9 mmol; Intermediario 21) y DMA (60 mL). Después de 5 minutos, se agregaron CuI (1.25 g, 6.6 mmol), Pd(OAc)₂ (1.48 g, 6.6 mmol), dppf (3.66 g, 6.6 mmol), Cs₂CO₃ (34.3 g, 105.4 mmol), y but-1-in-1-iltrimetilsilano (11.6 g, 92.3 mmol; Intermediario 39) secuencialmente con continuo burbujeo de N₂. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 h bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (900 mL) y H₂O (500 mL) y luego se filtró. La capa orgánica del filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel (01:30 EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (15.2 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 5.87 (dd, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.78–3.71 (m, 1H), 2.48 (q, 2H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 1H), 1.59–1.57 (m, 2H), 1.19 (t, 3H); LCMS: 273 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: Preparación de 1-(5-(But-1-in-1-il)-1H-indol-1-il)etanona (Intermediario 41)



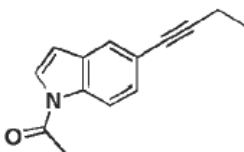
Etapa 1: 1-(5-Yodo-1H-indol-1-il)etanona



20

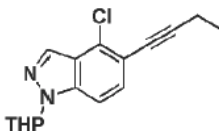
25 Una solución de 5-yodo-1H-indol (530 mg, 2.18 mmol), DMAP (53 mg, 0.43 mmol), trietilamina (0.46 mL, 3.30 mmol), anhídrido acético (0.81 mL, 8.57 mmol) y 1,2 dicloroetano (5.5 mL) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó (50 mL de NH₄Cl saturado luego 50 mL de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (600 mg, 96%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 2.64 (s, 3H).

Etapa 2: 1-(5-(But-1-in-1-il)-1H-indol-1-il)etanona

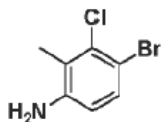


5 A una solución de TBAF desgasificada (3 x ciclos de vacío/nitrógeno) (3.56 mL, THF 0.5 M, 1.78 mmol), se agregó but-1-in-1-iltrimetilsilano (250 mg, 1.98 mmol; Intermediario 39). La solución se agitó a temperatura ambiente durante unos pocos minutos antes de transferirla a un recipiente de reacción que contiene 1-(5-yodo-1H-indol-1-il)etanona (254 mg, 0.89 mmol), Pd(PPh₃)₄ (203 mg, 0.18 mmol), y CuI (69 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó (50 mL de NaHCO₃ saturado y luego 50 mL de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (180 mg, 96%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (q, 2H), 1.18 (t, 3H).

10 Ejemplo 23: Preparación de 5-(But-1-in-1-il)-4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 42)

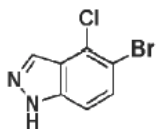


Etapa 1: 4-Bromo-3-cloro-2-metilanilina



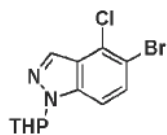
15 A una solución de 3-cloro-2-metilanilina (30 g, 0.212 mol) en CH₃CN (300 mL) se agregó NBS (45.2 g, 0.254 mol) en porciones a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al terminar, se agregó lentamente Na₂S₂O₃ saturado (500 mL) a la mezcla de reacción a 10 °C. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron in vacuo. El residuo se lavó con éter de petróleo para producir el compuesto del título (30 g), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.70 (br, 2H), 2.28 (s, 3H).

20 Etapa 2: 5-Bromo-4-cloro-1H-indazol



25 A una solución de 4-bromo-3-cloro-2-metilanilina (11 g, 49.9 mmol) en ácido acético (450 mL) se agregó NaNO₂ (5.4 g, 78.3 mmol) en H₂O (15 mL) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al terminar, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (500 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se trituró con éter de petróleo produciendo el compuesto del título (4.5 g) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H).

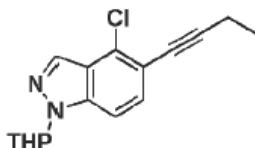
Etapa 3: 5-Bromo-4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



5

A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-1H-indazol (8.0 g, 34.6 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (8.72 g, 0.104 mol) en diclorometano seco (200 mL) se agregó p-TsOH (0.657 g, 3.46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) lentamente a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0~3% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (8.9 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 5.88 (dd, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.79–3.73 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 1H), 1.60–1.54 (m, 2H).

Etapa 4: 5-(But-1-in-1-il)-4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



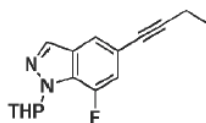
10

15

20

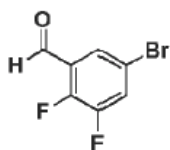
En un tubo de microondas 20 mL, se burbujeó nitrógeno a través de trietilamina (6 mL) durante 10 minutos. Se agregaron 5-bromo-4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2.00 g, 6.34 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (3.70 g, 14.3 mmol), CuI (0.24 g, 1.3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1.46 g, 1.26 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y se continuó el burbujeo de nitrógeno durante otros 5 minutos. Se agregó entonces but-1-in-1-iltrimetilsilano (1.80 g, 14.3 mmol; Intermediario 39) y el tubo se selló inmediatamente. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 3 horas. Cuatro de estas reacciones (escala de 4 x 2 g por ciclo), se combinaron, se mezclaron con agua (100 mL), y se extrajeron con acetato de etilo (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (0~3% de acetato de etilo en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título (4.5 g, 90%), el cual se trituró entonces con éter de petróleo (8 mL). El sólido se recolectó y se secó para producir un polvo de color amarillo pálido (3.5 g). Este polvo se recristalizó a partir de acetato de etilo (2 mL) para producir el compuesto puro del título en forma de cristales amarillo pálido (3.0 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 5.88 (dd, 1H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.79–3.73 (m, 1H), 2.50 (q, 2H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.75–1.70 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 2H), 1.21 (t, 3H); LCMS: 289 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: Preparación de 5-(But-1-in-1-il)-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 43)



25

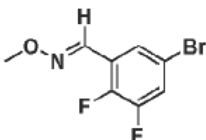
Etapa 1: 5-Bromo-2,3-difluorobenzaldehído



A una solución de 2,3-difluorobenzaldehído (42 g, 0.296 mol) en H₂SO₄ (150 mL), se agregó NBS (63 g, 0.354 mol) en tres porciones durante un periodo de 30 minutos a 60 °C. La mezcla resultante se calentó durante 6 horas a esta temperatura

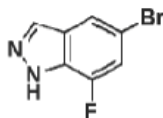
5 bajo N₂. Manipulación: la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. Se agregó éter de petróleo (300 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con más éter de petróleo (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (0~0.5% de EtOAc en éter de petróleo) para dar 5-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (17.4 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (s, 1H), 7.81–7.79 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 1H).

Etapa 2: (E)-5-Bromo-2,3-difluorobenzaldehído O-etil oxima



10 Una mezcla de 5-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (17.38 g, 78.6 mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (7.23 g, 86.46 mmol) y K₂CO₃ (13 g, 94.32 mmol) en DME (80 mL) se calentó a 40 °C durante 14 h. Manipulación: la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró in vacuo, y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (0~2% de EtOAc en éter de petróleo), para dar (E)-5-bromo-2,3-difluorobenzaldehído O-metil oxima (19.65 g). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.35–7.29 (m, 1H), 4.01 (s, 3H).

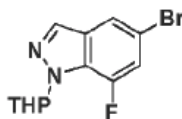
Etapa 3: 5-Bromo-7-fluoro-1H-indazol



15 Una mezcla de (E)-5-bromo-2,3-difluorobenzaldehído O-metil oxima (19.65 g, 78.6 mmol), hidrato de hidrazina (80 mL) y THF seco (80 mL), se calentó a 90 °C durante 84 h. Manipulación: el solvente orgánico se evaporó. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (400 mL), se lavó con agua (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (0~20% de EtOAc en éter de petróleo) para dar 5-bromo-7-fluoro-1H-indazol como un sólido blanco (9.3 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 13.83 (br, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (d, 1H).

20

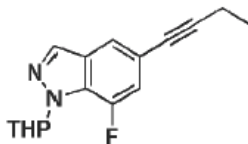
Etapa 4: 5-Bromo-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



25 A una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-1H-indazol (9.3 g, 43.26 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (4.36 g, 51.9 mmol) en diclorometano seco (100 mL), se agregó pTsOH (424 mg, 2.16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. Manipulación: Se agregó lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (0~10% de EtOAc en éter de petróleo) para dar 5-bromo-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol como un sólido amarillo claro. (7.8 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 5.84 (dd, 1H), 4.07–4.02 (m, 1H), 3.78–3.71 (m, 1H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.16–2.07 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.63–1.33 (m, 1H).

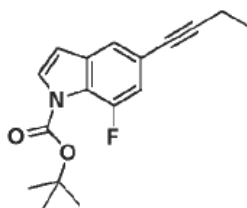
30

Etapa 5: 5-(But-1-in-1-il)-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

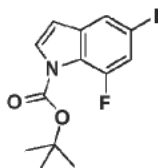


Se burbujeó nitrógeno en una solución de 5-bromo-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (7.5 g, 25.33 mmol) y DMA (100 mL). Después de 5 minutos, se agregaron secuencialmente CuI (241 mg, 1.27 mmol), Pd(OAc)₂ (284 mg, 1.27 mmol), dppf (704 mg, 1.27 mmol), K₂CO₃ (4.89 g, 35.46 mmol), y but-1-in-1-iltrimetilsilano (4.46 g, 35.46 mmol; Intermediario 39) con continuo burbujeo de N₂. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 10 h bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 mL) y H₂O (200 mL) y se filtró. La capa orgánica del filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y purificaron por cromatografía en sílica gel (1:30 de EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto puro como un sólido amarillo (3.6 g) y un producto impuro (2 g; purificado adicionalmente para dar 1.47 g adicionales). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 2.47–2.34 (m, 1H), 2.43 (q, 2H), 2.07–2.02 (m, 2H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.57–1.50 (m, 2H), 1.17 (t, 3H); LCMS: 273 (M+H)⁺.

Ejemplo 25: Preparación de 5-(but-1-in-1-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de tert-Butilo (Intermediario 44)

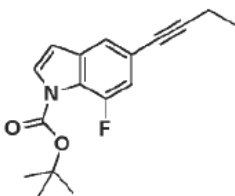


15 Etapa 1: 7-fluoro-5-yodo-1H-indol-1-carboxilato de tert-Butilo



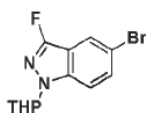
Una solución de 7-fluoro-5-yodo-1H-indol (651 mg, 2.49 mmol), DMAP (31 mg, 0.25 mmol), y dicarbonato de di-tert-butilo (655 mg, 3.00 mmol) en diclorometano (5.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó (2x25 mL de NaHCO₃ saturado de y 25 mL de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (780 mg, 86%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 1.59 (s, 9H).

Etapa 2: 5-(but-1-in-1-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de tert-Butilo

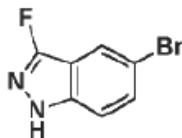


5 A una solución desgasificada (3x ciclos de vacío/nitrógeno) de TBAF (4.0 mL, 0.5 M en THF, 2.00 mmol), se adicionó but-1-in-1-iltrimetilsilano (267 mg, 2.11 mmol; Intermediario 39). La solución se agitó a temperatura ambiente durante unos pocos minutos antes de transferirla a un recipiente de reacción que contiene 7-fluoro-5-yodo-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (360 mg, 1.00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (232 mg, 0.20 mmol), y CuI (76 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó (50 mL de agua y luego 50 mL de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (260 mg, 91%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 2.51 (q, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.26 (t, 3H).

10 Ejemplo 26: Preparación de 5-Bromo-3-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 45)

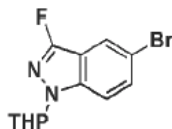


Etapa 1: 5-Bromo-3-fluoro-1H-indazol



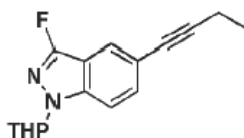
15 Una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10.0 g, 35.7 mmol; Intermediario 1 de ácido acético (4 mL), Selectfluor (25.3 g, 71.4 mmol), y acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo bajo N₂ durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (420 mL), y luego se lavó con agua (270 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel usando EtOAc en éter de petróleo (1:20) para dar el compuesto del título en forma de sólidos amarillos (6.0 g, rendimiento del 78.1%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.77 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).

20 Etapa 2: 5-Bromo-3-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



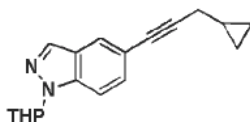
25 Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-1H-indazol (6.0 g, 27.9 mmol), p-TsOH (530.7 mg, 2.79 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3.05 g, 36.3 mmol) en diclorometano (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (370 mL) y se lavó con agua (230 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel usando EtOAc en éter de petróleo (1:100 a 1:15) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6.2 g, rendimiento del 74.3%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.84–3.80 (m, 1H), 3.71–3.64 (m, 1H), 2.20–2.15 (m, 1H), 1.97–1.87 (m, 2H), 1.69–1.64 (m, 1H), 1.53–1.47 (m, 2H).

Ejemplo 27: Preparación de 5-(But-1-in-1-il)-3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 46)

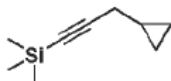


Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó secuencialmente con 5-bromo-3-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (6.2 g, 20.7 mmol; Intermediario 45), DMA (20 mL), CuI (393.3 mg, 2.07 mmol), Pd(OAc)₂ (465.0 mg, 2.07 mmol), dppf (1.1 g, 2.07 mmol), Cs₂CO₃ (10.8 g, 33.1 mmol), y but-1-in-1-iltrimetilsilano (3.4 g, 26.9 mmol; Intermediario 39) mientras se burbujeó N₂ a través de la solución. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 10 h bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (350 mL) y H₂O (300 mL) y se filtró. La capa orgánica del filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel usando EtOAc en éter de petróleo (1:30) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3.9 g, rendimiento del 69.1%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.76–7.71 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.74–3.71 (m, 1H), 2.44 (q, 2H), 2.24–2.21 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.57–1.54 (m, 2H), 1.18 (t, 3H); LCMS: 273 (M+H)⁺.

Ejemplo 28: Preparación de 5-(3-Ciclopropilprop-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 47)

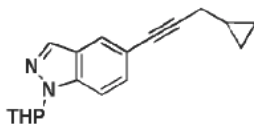


Etapa 1: (3-Ciclopropilprop-1-in-1-il)trimetilsilano



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL se cargó con (trimetilsilil)acetileno (15 g, 153 mmol) y THF seco (75 mL). La solución se enfrió a -78 °C, y se agregó gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano (2.5 M, 75 mL, 188 mmol) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se reenfrío a -78 °C. Se agregó HMPA (40 g, 223 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se agregó entonces (Bromometil)ciclopropano (20.6 g, 153 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al terminar, la mezcla de reacción se lavó con agua (4x100 mL) y salmuera (2x100 mL) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El hexano y el THF se destilaron a 75–110 °C y luego de destilados a 138–142 °C produjeron el compuesto del título (12 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.27 (d, 2H), 0.91–0.84 (m, 1H), 0.43–0.34 (m, 2H), 0.19–0.14 (m, 2H), 0.11 (s, 9H).

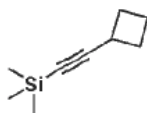
Etapa 2: 5-(3-Ciclopropilprop-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



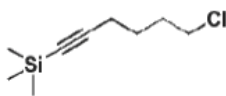
A una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4.0 g, 14.3 mmol; Intermediario 1), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.0 g, 1.43 mmol), CuI (271 mg, 1.43 mmol), TBAF (11.2 g, 42.8 mmol), trietilamina (20 mL) y THF (20 mL), se agregó (3-ciclopropilprop-1-in-1-il)trimetilsilano (7.9 g, 42.8 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. Al terminar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua (3x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de

columna sobre sílica gel (0~10% de EtOAc en éter de petróleo) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3.4 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 3.89–3.86 (m, 1H), 3.77–3.70 (m, 1H), 2.49 (d, 2H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.05–1.94 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 2H), 1.06–0.96 (m, 1H), 0.52–0.46 (m, 2H), 0.30–0.25 (m, 2H); LCMS: 281 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 29: Preparación de (Ciclobutiletinil)trimetilsilano (Intermediario 48)

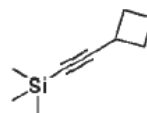


Etapa 1: (6-clorohex-1-ino-1-il)trimetilsilano



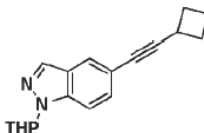
10 A una solución de 6-clorohex-1-ino (100 mL, 94.6 g, 0.82 mol) en Et₂O anhidro (500 mL) a -78 °C, n-butil-litio (2,5 M en hexano, 360 mL, 0,90 mol) se añadió durante 40 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Se agregó luego clorotrimetilsilano (125 mL, 1.0 mol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo cuidadosamente con NH₄Cl acuoso saturado (300 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con Et₂O (2x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título (144 g, rendimiento del 93%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.65 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.82–1.75 (m, 2H), 1.58–1.51 (m, 2H), 0.12 (s, 9H).

Etapa 2: (Ciclobutiletinil)trimetilsilano



20 A una solución de diisopropilamina (153 g, 1.52 mol) en THF anhidro (1,0 L) a 0 °C, se agregó gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexano, 608 mL, 1.52 mol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C y después se enfrió a -78 °C. A esta mezcla, se agregó gota a gota una solución de (6-clorohex-1-ino-1-il)trimetilsilano (144 g, 0.76 mol) en THF anhidro (200 mL). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo cuidadosamente a temperatura ambiente con NH₄Cl acuoso saturado (500 mL), y luego se extrajo con pentano (2x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó en un evaporador rotatorio. El residuo se destiló a 160–162 °C/760 Torr para producir el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (81 g, rendimiento del 70 %). ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.05–3.01 (m, 1H), 2.26–2.20 (m, 2H), 2.17–2.10 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 2H), 0.11 (s, 9H).

Ejemplo 30: Preparación de 5-(Ciclobutiletinil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (Intermediario 49)

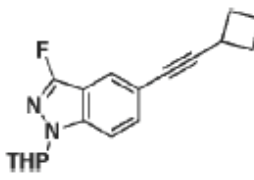


30 Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó secuencialmente con 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (6.8 g, 24.2 mmol; Intermediario 1), DMA (30 mL), CuI (0.46 g, 2.4 mmol), Pd(OAc)₂ (0.55 g, 2.4 mmol), dppf (1.35 g, 2.4 mmol), Cs₂CO₃ (11.2 g, 34.4 mmol), y (ciclobutiletinil)trimetilsilano (5.2 g, 34.1 mmol; Intermediario 48) mientras se burbujeó N₂ a través de la mezcla. La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla de

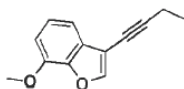
reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL) y H₂O (100 mL) y se filtró. La capa orgánica del filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel utilizando 0–10% de EtOAc en éter de petróleo para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4.8 g, 71%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.76–3.69 (m, 1H), 3.30–3.24 (m, 1H), 2.39–2.26 (m, 3H), 2.19–2.09 (m, 2H), 2.03–1.84 (m, 4H), 1.75–1.70 (m, 1H), 1.58–1.55 (m, 2H); LCMS: 281 (M+H)⁺.

El Intermediario en la Tabla 6 se preparó a partir del Intermediario 45 y 48 siguiendo los procedimientos delineados para el Intermediario 49.

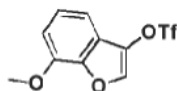
Tabla 6.

Intermediario 50	5-(Ciclobutiletinil)-3-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	
------------------	---	---

Ejemplo 31: Preparación de 3-(But-1-in-1-il)-7-metoxibenzofurano (Intermediario 51)

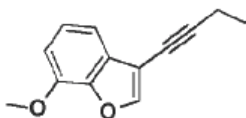


Etapa 1: 7-Metoxibenzofuran-3-il trifluorometanosulfonato



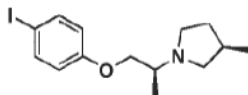
Se agregó gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (4.6 g, 16.3 mmol) a una solución de 7-metoxibenzofuran-3(2H)-ona (1.8 g, 10.9 mmol), trietilamina (2.2 g, 21.8 mmol), y diclorometano (40 mL) a -20°C. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (22 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel usando éter de petróleo para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2.3 g, rendimiento del 71%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.67 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.96 (s, 3H).

Etapa 2: 3-(But-1-in-1-il)-7-metoxibenzofurano

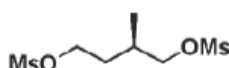


El compuesto del título se preparó a partir trifluorometanosulfonato de 7-metoxibenzofuran-3-ilo y el Intermediario 39 siguiendo el Procedimiento General B. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.52–2.47 (m, 2H), 1.21 (t, 3H). LCMS: 201 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: Preparación de (R)-1-((S)-1-(4-yodofenoxi)propan-2-il)-3-metilpirrolidina (Intermediario 52)

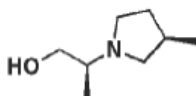


Etapa 1: (R)-2-Metilbutano-1,4-diilo dimetanosulfonato



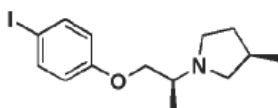
5 A una solución de (R)-2-metilbutano-1,4-diolo (30 g, 0.29 mol) en diclorometano (600 mL) se agregó trietilamina (100 mL, 0.72 mol). La solución se enfrió hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (49 mL, 0.63 mol) durante 30 minutos con agitación vigorosa. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional mientras la temperatura se mantuvo entre -20 y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se dejó calentar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se vertió en una solución de HCl 1N frío (100 mL). La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron in vacuo. El
10 producto resultante (75.9 g, cuantitativo) se usó directamente para la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.41–4.24 (m, 2H), 4.12 (dq, 2H), 3.02 (d, 6H), 2.13 (td, 1H), 1.95 (td, 1H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.07 (d, 3H).

Etapa 2: ((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol



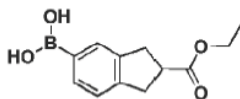
15 Se agregó dimetanosulfonato de (R)-2-Metilbutano-1,4-diolo (37.5 g, 0.144 mol) a (S)-2-ol-aminopropan-1-ol puro (54.8 g, 0.730 mol). La mezcla se agitó en un baño de agua a temperatura ambiente para minimizar la exoterma. Después de 24 h, la reacción se diluyó con diclorometano (150 mL), solución saturada de K_2CO_3 (150 mL), y el agua suficiente (60 mL) para disolver el precipitado resultante. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel (10:7; acetato de etilo: hexanos \rightarrow 10:7:2:1; acetato de etilo: hexanos: metanol: trietilamina) para dar (S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol (17.9 g) como un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.33 (t, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.01 (dd, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.96 (d, 3H); LCMS: 144.3 (M+H) $^+$.
20

Etapa 3: (R)-1-((S)-1-(4-yodofenoxi)propan-2-il)-3-metilpirrolidina

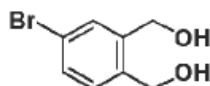


25 Una mezcla de 1,4-diyodobenceno (2.07 g, 6.27 mmol), ((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol (0.6 g, 4.18 mmol), CuI (80 mg, 0.4 mmol), carbonato de cesio (1.36 g, 4.18 mmol) en butironitrilo (4 mL) se desgasificó y luego se calentó a $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó en una columna de sílica gel usando metanol al 0–10% en diclorometano para producir (R)-1-((S)-1-(4-yodofenoxi)propan-2-il)-3-metilpirrolidina (1.1 g, 78%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 7.57 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.04–3.99 (m, 1H), 3.89–3.78 (m, 1H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.66–2.56 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 1H), 1.24–1.22 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.96 (d, 3H). LCMS: 346 (M+H) $^+$.
30

Ejemplo 33: Preparación de ácido (2-(Etoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)borónico (Intermediario 53)

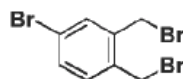


Etapa 1: (4-Bromo-1,2-fenilen)dimetanol



5 Se agregó hidruro de litio y aluminio (320 mg, 8.81 mmol) a una solución de 5-bromoisobenzofuran-1,3-diona (1 g, 4.4 mmol) en THF a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, y luego se detuvo con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir el compuesto del título (1.2 g). $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.54 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.33–7.31 (m, 1H), 5.23 (t, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.45 (d, 2H).

Etapa 2: 4-Bromo-1,2-bis(bromometil)benceno

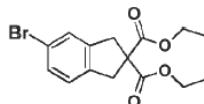


10

Se agregó tribromuro de fósforo (4.0 g, 15.21 mmol) a una solución de (4-bromo-1,2-fenileno)dimetanol (1.1 g, 5.07 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se detuvo con agua (20 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2x20 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.5 g, 88%). $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.73 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 4.80 (s, 4H).

15

Etapa 3: 5-bromo-1H-indeno-2,2(3H)-dicarboxilato de dietilo

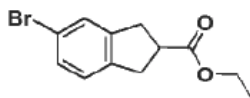


20

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 123 mg, 3.1 mmol) en pequeñas porciones a EtOH (2 mL) en Et_2O (6 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de completar la adición, la solución casi clara e incolora se agitó durante 5 minutos. A esta solución, se agregó malonato de dietilo (234 mg, 1.46 mmol) seguido por la adición de 4-bromo-1,2-bis(bromometil)benceno (500 mg, 1.46 mmol). Inmediatamente, se formó un precipitado, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en columna de sílica gel utilizando 0–10% de EtOAc en éter de petróleo para producir el compuesto del título (360 mg, 72%). $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 4.15 (q, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.16 (t, 6H).

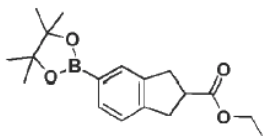
25

Etapa 4: 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de Etilo



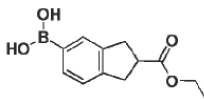
Se agregó cloruro de litio (66 mg, 1.55 mmol) a una solución de 5-bromo-1H-indeno-2,2(3H)-dicarboxilato de dietilo (200 mg, 0.58 mmol), DMSO (2 mL) y H₂O (0.2 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 160 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2x20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título (120 mg, 76%). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.17–3.01 (m, 4H), 1.19 (t, 3H).

Etapa 5: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de Etilo



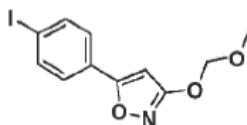
Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo (60 mg, 0.223 mmol), bis(pinacolato) diboro (62 mg, 0.245 mmol), CH₃CO₂K (66 mg, 0.669 mmol), PdCl₂(dppf) (10 mg, 0.014 mmol), y DMSO (2 mL) se calentó a 90 °C durante 4 h bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel utilizando 0–10% de EtOAc en éter de petróleo para dar el compuesto del título (40 mg, 57%). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.20–3.01 (m, 4H), 1.29 (s, 12H), 1.20 (t, 3H).

Etapa 6: Ácido (2-(Etoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)borónico

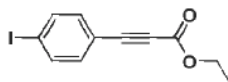


Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo (16 g, 50% de pureza, 25.3 mmol), NaIO₄ (24 g, 0.112 mol), CH₃COONH₄ (5.2 g, 0.068 mol), acetona (100 mL), y agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La acetona se evaporó, y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3.5 g). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.09–3.07 (m, 4H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 34: Preparación de 5-(4-Yodofenil)-3-(metoximetoxi)isoxazol (Intermediario 54)



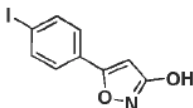
Etapa 1: 3-(4-yodofenil)propionato de etilo



A una mezcla de 1,4-diyodobenceno (1.0 g, 3.03 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (580 mg, 0.606 mmol) y CuI (115 mg, 0.606 mmol) en trietilamina (20 mL), se agregó propionato de etilo (590 mg, 6.06 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (3x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel utilizando 0–

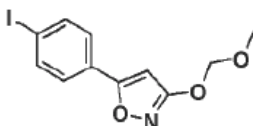
10% de EtOAc en éter de petróleo para producir el compuesto del título (360 mg, 30%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.86 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.24 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

Etapa 2: 5-(4-Yodofenil)isoxazol-3-ol



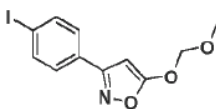
- 5 A una solución de 3-(4-yodofenil)propionato (420 mg, 1,39 mmol) en MeOH (10 mL), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (391 mg, 5.20 mmol) y KOH (5 M en metanol, 1.7 mL, 8.5 nmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró in vacuo. El residuo se redisolvió en agua (15 mL) y se acidificó con HCl acuoso 2 M a pH 2-3. El precipitado se recogió por filtración para producir el compuesto del título (228 mg, 57 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.51 (brs, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 6.67 (s, 1H).

- 10 Etapa 3: 5-(4-Yodofenil)-3-(metoximetoxi)isoxazol

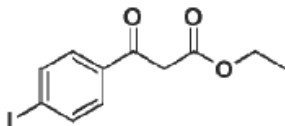


- 15 A una solución de 5-(4-yodofenil)isoxazol-3-ol (128 mg, 0.43 mmol) en Et_3N /DMSO (10:1 v/v, 5.5 mL) a 0 °C, se agregó gota a gota cloro(metoxi)metano (45 mg, 0.64 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0.5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel usando EtOAc en éter de petróleo (1:20) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55 mg, 40%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.79 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.57 (s, 3H). LCMS: 332 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35: Preparación de 3-(4-Yodofenil)-5-(metoximetoxi)isoxazol (Intermediario 55)

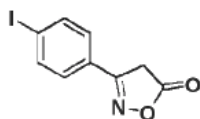


- 20 Etapa 1: 3-(4-yodofenil)-3-oxopropanoato de etilo



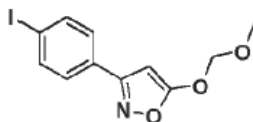
- 25 Una solución de EtOAc (6 mL) en Et_2O (15 mL) se añadió a una solución de LDA (2 M en THF, 60 mL, 120 mmol) en Et_2O (80 mL) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. A esta solución, se añadió una solución de cloruro de 4-yodobenzoilo (16 g, 60,5 mmol) en Et_2O (30 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-ácido sulfúrico (300 g, 10%), se agitó durante 15 minutos, y se extrajo con Et_2O (3x80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja claro (9 g, 47%). El compuesto existe como una mezcla de formas cetona y enol (3:1). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): (forma de cetona) δ 7.87 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.24 (t, 3H); (forma de enol) δ 12.55 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.50 (q, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.59 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

Etapa 2: 3-(4-Yodofenil)isoxazol-5(4H)-ona



5 Se agregó lentamente 3-(4-yodofenil)-3-oxopropanoato (3.0 g, 9.4 mmol) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (660 mg, 9.44 mmol), NaOH (795 mg, 19.8 mmol), y agua (12 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2.0 g, 64%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.84 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 3.78 (s, 2H). ¹³C RMN (acetona-d₆, 100 MHz): δ 176.1, 164.6, 139.1, 129.2, 129.0, 98.6, 34.4.

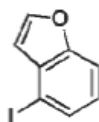
Etapa 3: 3-(4-Yodofenil)-5-(metoximetoxi)isoxazol



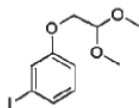
10 Se agregó hidruro de sodio (360 mg, 9.0 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución de 3-(4-yodofenil)isoxazol-5(4H)-ona (2.0 g, 6.97 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se agregó gota a gota cloro(metoxi)metano (1.12 g, 14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en agua con hielo, y se extrajo con EtOAc (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel usando EtOAc en éter de petróleo (1:20) para producir el compuesto del título en forma de sólido pálido (960 mg, 42%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.96 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.27 (s, 3H). LCMS: 332 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 36: Preparación de 4-Yodobenzofurano (Intermediario 56)



Etapa 1: 1-(2,2-Dimetoxietoxi)-3-yodobenceno

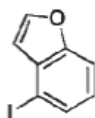


20

Se agregó 3-yodofenol (5.35 g, 24.3 mmol) a una suspensión de NaH (1.46 g, 36.5 mmol, 60% en aceite mineral) en DMF anhidro (30 mL) a 0 °C. Después de que la evolución de hidrógeno había cesado, se agregaron 15-corona-5 (0.535 g, 2.43 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (7.1 g, 42 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 mL), y se extrajo con Et₂O (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó en una columna de sílica gel usando EtOAc en éter de petróleo (1:50) para producir el compuesto del título (6.36 g, 85%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.32 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.33 (s, 6H).

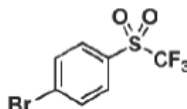
25

Etapa 2: 4-Yodobenzofurano



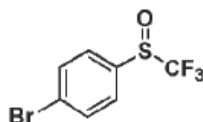
5 Se agregó ácido polifosfórico (3.3 g, 9.7 mmol) a una solución de 1-(2,2-dimetoxietoxi)-3-yodobenceno (3.0 g, 9.7 mmol) en tolueno (30 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo, se extrajo con EtOAc, y se concentró para dar el material crudo que se purificó en una columna de sílica gel usando éter de petróleo para producir una mezcla 1:1 de 4-yodobenzofurano y 6-yodobenzofurano (1.7 g). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.12 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.67–7.64 (m, 2H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.50–7.49(d, 1H), 7.15–7.11 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.78 (d, 1H).

Ejemplo 37: Preparación de 1-Bromo-4-((trifluorometil)sulfonyl)benceno (Intermediario 57)



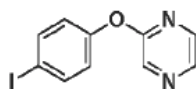
10 Se agregó trióxido de cromo (1.2 g, 11.7 mmol) a una solución de (4-bromofenil) (trifluorometil) sulfano (1.5 g, 5.83 mmol), H₂SO₄ concentrado (6 mL) y H₂O (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron, y se purificaron por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc/éter de petróleo = 1:100) para dar 960 mg de 1-bromo-4-((trifluorometil)sulfonyl)benceno como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89 (d, 2H), 7.85–7.81 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 133.4, 132.8, 132.1, 130.4, 119.7 (q, J = 320 Hz).

Ejemplo 38: Preparación de 1-Bromo-4-((trifluorometil)sulfinil)benceno (Intermediario 58)



20 Se agregó ácido meta-cloroperbenzoico (1.2 g, 11.7 mmol) a una solución de (4-bromofenil) (trifluorometil) sulfano (1.7 g, 6.61 mmol) en diclorometano (30 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron, y se purificaron por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc/éter de petróleo = 0:100 a 1:50) para dar 859 mg de 1-bromo-4-((trifluorometil)sulfinil)benceno como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.79–7.75 (m, 2H), 7.66 (d, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 134.8, 133.0, 128.7, 127.4, 124.4 (q, J = 330 Hz).

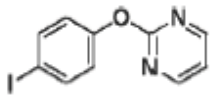
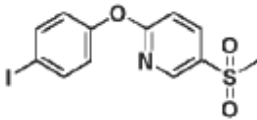
Ejemplo 39: Preparación de 2-(4-Yodofenoxi)pirazina (Intermediario 59)



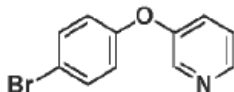
25 Una mezcla de cloropirazina (124 mg, 1.08 mmol), K₂CO₃ (749 mg, 5.42 mmol), y 4-yodofenol (263 mg, 1.20 mmol) en DMF (24 mL) se calentó a 100 °C durante 9.5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (40 mL). El lavado acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con H₂O (2 x 40 mL), se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en sílica gel (0% –20% de EtOAc en hexanos) para dar 289 mg de 2-(4-yodofenoxi) pirazina (que contiene 15% de 4-yodofenol) como un semisólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

Los compuestos Intermediarios de la Tabla 7 se prepararon siguiendo el procedimiento delineado para el Intermediario 59.

Tabla 7.

Intermediario 60	2-(4-Yodofenoxi)pirimidina	
Intermediario 61	2-(4-Yodofenoxi)-5-(metilsulfonil)piridina	

Ejemplo 40: Preparación de 3-(4-Bromofenoxi)piridina (Intermediario 62)



5

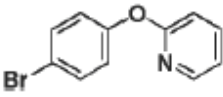
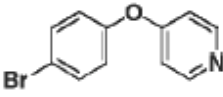
Una mezcla de 3-yodopiridina (602 mg, 2.94 mmol), 4-bromofenol (560 mg, 3.24 mmol), CuBr (23 mg, 0.16 mmol), 1-(piridin-2-il)propan-2-ona (53 mg, 0.39 mmol), Cs₂CO₃ (1.92 g, 5.89 mmol), y DMSO (6 mL) se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂, se calentó a 100 °C durante 9 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celita con EtOAc. El filtrado se lavó con H₂O (100 mL) y salmuera (100 mL). El lavado acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel (0%–20% de EtOAc en hexanos) para dar 250 mg de 3-(4-bromofenoxi)piridina en forma de un líquido claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39–8.42 (m, 2H), 7.58–7.61 (m, 2H), 7.43–7.51 (m, 2H), 7.02–7.07 (m, 2H).

10

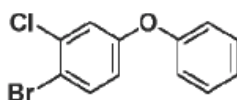
Los compuestos Intermediarios de la Tabla 8 se prepararon siguiendo el procedimiento delineado para el Intermediario 62.

15

Tabla 8.

Intermediario 63	2-(4-Bromofenoxi)piridina	
Intermediario 64	4-(4-Bromofenoxi)piridina	

Ejemplo 41: Preparación de 1-Bromo-2-cloro-4-fenoxibenceno (Intermediario 65)



Se agregó trietilamina (0.52 mL, 3.75 mmol) a una mezcla de 4-bromo-3-clorofenol (156 mg, 0.75 mmol), ácido fenil borónico (187 mg, 1.53 mmol), Cu(OAc)₂ (208 mg, 1.15 mmol), tamices moleculares (4Å), y diclorometano (7.5 mL). La

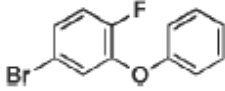
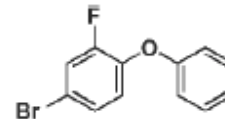
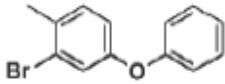
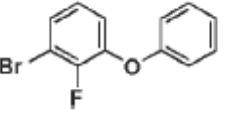
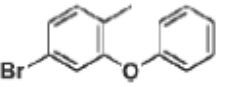
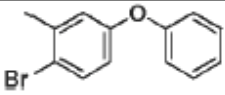
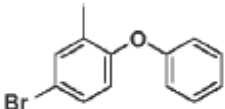
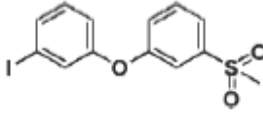
20

5

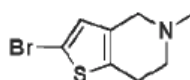
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se agregó ácido fenil borónico adicional (186, 1.53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas adicionales y se filtró a través de Celita con diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel (100% de hexanos) para dar 1-bromo-2-cloro-4-fenoxibenceno (90 mg) como un líquido transparente. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.75 (d, 1H), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H).

Los compuestos Intermediarios de la Tabla 9 se prepararon siguiendo el procedimiento delineado para el Intermediario 65.

Tabla 9.

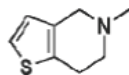
Intermediario 66	4-Bromo-1-fluoro-2-fenoxibenceno	
Intermediario 67	4-Bromo-2-fluoro-1-fenoxibenceno	
Intermediario 68	2-Bromo-1-metil-4-fenoxibenceno	
Intermediario 69	1-Bromo-2-fluoro-3-fenoxibenceno	
Intermediario 70	4-Bromo-1-metil-2-fenoxibenceno	
Intermediario 71	1-Bromo-2-metil-4-fenoxibenceno	
Intermediario 72	4-Bromo-2-metil-1-fenoxibenceno	
Intermediario 73	(1-Yodo-3-(3-(metilsulfonyl)fenoxi)benzo)	

Ejemplo 42: Preparación de 2-Bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (Intermediario 74)



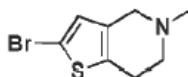
10

Etapa 1: 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina



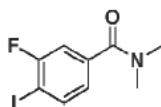
Se agregó lentamente cianoborohidruro de sodio (10 g, 160 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (7.0 g, 40.0 mmol) y formaldehído (35% en agua, 10 mL) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Manipulación: la mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (300 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (EtOAc/éter de petróleo= 1: 5~1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2.0 g, 33%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.26 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.80–2.77 (m, 2H), 2.64–2.60 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

Etapa 2: 2-Bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina



Se agregó lentamente bromo (0.3 mL) en HOAc (10 mL) durante 5 minutos a una mezcla de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina (1,0 g, 6.5 mmol) en ácido acético (10 mL) y agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Manipulación: la mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (300 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se recristalizó a partir de 1:4 EtOAc/éter de petróleo (150 mL) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (660 mg, 43%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 6.91 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.73–2.71 (m, 2H), 2.52–2.51 (m, 2H), 2.33 (s, 3H). LCMS: 233 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: Preparación de 3-Fluoro-4-yodo-N,N-dimetilbenzamida (Intermediario 75)



A una solución de ácido 3-fluoro-4-yodobenzoico (1.3 g, 4.9 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) a 0 °C se agregó cloruro de oxalilo (1.2 mL, 15.0 mmol) seguido por DMF catalítico (7 gotas). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, y luego se concentró in vacuo para proveer 1.2 g de cloruro de 3-fluoro-4-yodobenzoilo como un sólido amarillo. El cloruro de ácido (600 mg, 2.1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro, y se agregó dimetilamina (2.1 mL, 4.2 mmol, 2M en THF) seguido de trietilamina (0.6 mL, 4.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se diluyó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El sólido resultante se agitó con éter dietílico y se filtró para producir 353 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

El Intermediario en la Tabla 10 se preparó siguiendo el procedimiento delineado para el Intermediario 75.

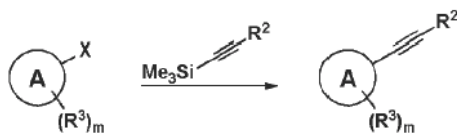
Tabla 10

Intermediario 76	3-Fluoro-4-yodo-N-metilbenzamida	
------------------	----------------------------------	--

Procedimiento General A: Instalación de un grupo protector para el OH o NH de halo-heterociclos.

El grupo protector más común fue THP, especialmente para indazoles: Se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (1.1–10 equiv) a una solución del halo-heterociclo apropiado (1.0 equiv), PPTS (o pTsOH, 0.05–0.3 equiv), y diclorometano (~ 2 mL/mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó bajo N₂ durante 6–48 h (hasta que se completó por TLC o LCMS), se detuvo con agua, y luego se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel para dar el halo-heterociclo protegido. En los casos donde THP no es un grupo protector adecuado, se instaló comúnmente MOM: Se agregó hidruro de sodio (1.1 equiv) a una solución del halo-heterociclo apropiado (1.0 equiv) y un solvente apropiado (THF, DMF, etc.) a 0 °C. Se agregó clorometil metil éter (1–2 equiv), y la reacción se agitó a la temperatura apropiada (0–60 °C) hasta que se completó por TLC o LCMS. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con un solvente apropiado. Los extractos se secaron, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel para dar el halo-heterociclo protegido. Otros grupos protectores comúnmente menos usados incluyen acetilo, BOC, SEM, tritilo.

Procedimiento General B: Acoplamiento de los halo-heterociclos con alquínilo-trimetilsilanos.



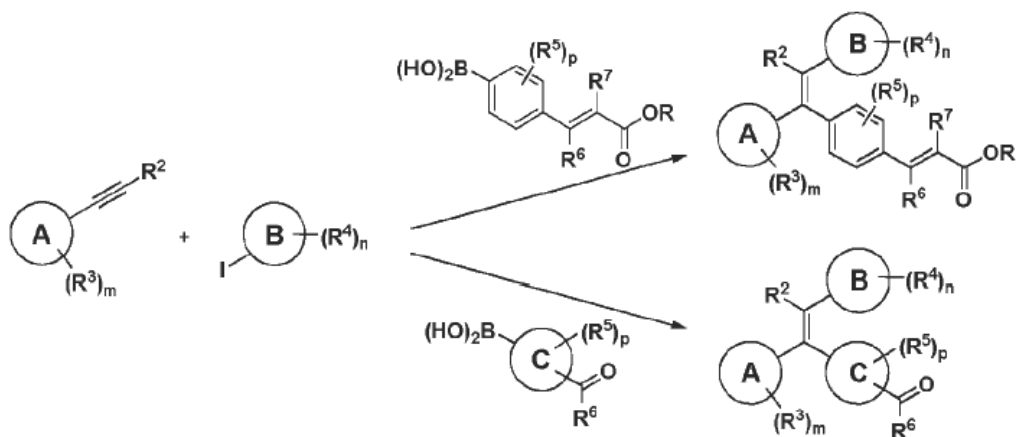
Una mezcla del halo-heterociclo apropiado (1.0 equiv), Cs₂CO₃ (1.3–3.0 equiv), CuI (0.05–0.2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05–0.2 equiv), dppf (0.05–0.2 equiv), y N,N-dimetilacetamida (DMA, 1–2 mL/mmol) se desgasificó con tres ciclos de vacío/nitrógeno. Se agregó el alquínil-trimetilsilano apropiado (1.3–2.0 equiv), y la reacción se calentó a 80 °C bajo N₂ durante 2–24 horas (hasta que se completó por TLC o LCMS). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua, y luego se filtró a través de Celita. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía de columna sobre sílica gel para dar el alquínil-heterociclo.

Nota: Las bases alternativas incluyen K₂CO₃ y CsF; Ligandos alternativos incluyen 1,3-bis (2,4,6-trimetilfenil) imidazolio y cloruro de Ph₃P; Catalizadores alternativos incluyen Pd (PPh₃)₄ y PdCl₂ (PPh₃)₂; Solventes alternativos incluyen THF y pirrolidina. Temperaturas alternativas incluyen 70–100 °C. El contenido de agua parece impactar la rata de esta reacción: cuando se utilizaron Cs₂CO₃ anhidro y solvente anhidro, se agregó 1% de agua (v/v con respecto al solvente) a la reacción, y cuando el Cs₂CO₃ y/o el solvente no eran anhidros, no se agregó agua.

También se ha empleado un procedimiento alternativo, especialmente con yodo-heterociclos: Se agregó el alquíniltrimetilsilano apropiado (2.1 equiv) a una solución desgasificada de TBAF (2.0 equiv, 0.5 M en THF). Después de 5–30 minutos, se agregaron el halo-heterociclo apropiado (1.0 equiv), CuI (0.05–0.3 equiv), y Pd(PPh₃)₄ (0.05–0.2 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 2–24 horas (hasta que se completó por TLC o LCMS), luego se diluyó con agua, y se extrajo con un solvente apropiado. Los extractos se combinaron, se secaron, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía de columna sobre sílica gel para dar el alquínil-heterociclo.

Nota: Los catalizadores alternativos incluyen PdCl₂(PPh₃)₂; Los cosolventes incluyen trietilamina y pirrolidina; Cuando se emplea bromo-heterociclos, se incrementó la temperatura de reacción (80–120 °C).

Procedimiento General C: Acoplamiento cruzado multi-componente de los alquínil-heterociclos.



5 Una mezcla de la alquini–heterociclo apropiado (1.0 equiv), aril–yoduro (3.0 equiv), ácido aril–borónico (3.0 equiv; Nota 1), K_2CO_3 (3.0 equiv), y N,N–dimetilformamida (DMF)/agua (2:1, 50 mL/mmol) se desgasificó con tres ciclos de vacío/ N_2 y luego se calentó a 45 °C. Después de 10 minutos (o cuando está homogénea), se agregó una solución de $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (0.01 equiv) en DMF (Nota 2). La reacción se agitó a 45 °C durante 4–24 h (hasta que se completó por TLC o LCMS; Nota 3), se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se detuvo con agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en sílica gel para dar el alqueno tetra–sustituido deseado.

10 Nota 1: También se han utilizado los ácidos borónicos no definidos por el esquema de este procedimiento general. El ácido (E)–(4–(2–cianovinil)fenil)borónico es un ejemplo; el ácido 4–bromofenilborónico es otro.

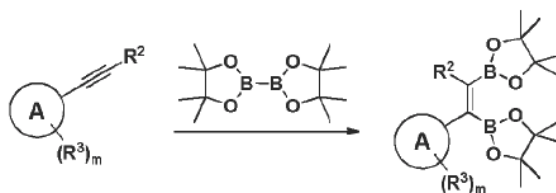
Nota 2: En algunos casos, todos los productos químicos simplemente se mezclaron a temperatura ambiente, se desgasificaron, y luego se calentaron. En otros casos, se agregó finalmente ácido borónico como una solución de DMF/agua.

15 Nota 3: Cuando se observó la conversión incompleta de alquini–heterociclo (especialmente con aril–yoduros orto–sustituido) se agregaron aril–yoduro adicional, ácido aril–borónico, y K_2CO_3 (1–3 equiv cada uno), y se continuó el calentamiento durante 08–24 h. En algunos casos, esto se repitió varias veces para mejorar la conversión y el rendimiento.

Procedimiento General D: Acoplamiento cruzado multi–componente alternativo de los alquini–heterociclos.



Etapa 1: Formación de bis(pinacolato)diboril–alqueno.



20

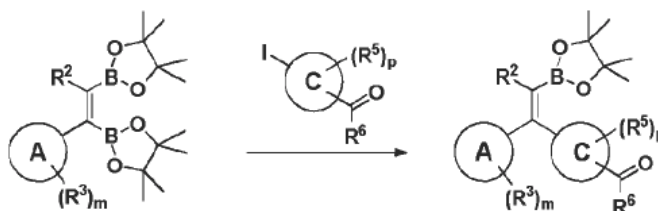
Una solución de la alquínil-heterociclo apropiado (1.0 equiv), bis(pinacolato)diboro (1.01–1.02 equiv), $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0025–0.03 equiv; Nota 1), y el solvente (2 mL/mmol de dioxano, DME, 2–MeTHF, PhMe, o DMA; Nota 2) se desgasificó con tres ciclos de vacío/ N_2 y luego se calentó a 80–120 °C (Nota 3) bajo N_2 durante 1–8 h (hasta que se completó por TLC o LCMS). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego o bien 1) se tomó directamente en la Etapa 2; 2) se concentró para dar un residuo crudo [usualmente una espuma]; o 3) se concentró y purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar el bis (pinacolato)diboril–alqueno puro.

Nota 1: Más comúnmente, se utilizaron 0.01 equivalentes.

Nota 2: Más comúnmente, se utilizó 2–MeTHF o dioxano.

Nota 3: Más comúnmente, las reacciones se sometieron a reflujo.

10 Etapa 2: Acoplamiento cruzado del bis(pinacolato)diboril–alqueno.



Una mezcla de bis(pinacolato)diboril–alqueno (1.0 equiv), un 4–yodoarilo–aldehído apropiado (1.0 equiv), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.02–0.1 equiv; Nota 1), Cs_2CO_3 (1.3–3 equiv; Nota 2), solvente (4 mL/mmol: dioxano, DME, 2–MeTHF, PhMe, DMA; Nota 3 y 4), y agua (0–3% v/v; Nota 5) se agitó vigorosamente a 20–40 °C (Nota 6) bajo N_2 (Nota 7) durante 1–24h (hasta completar por TLC o LCMS). La reacción fue entonces o bien 1) tomada directamente en la Etapa 3; o 2) procesada para aislar el 1–aril–2–(pinacolato)borilo–alqueno: [La reacción se diluyó con éter de etilo (o acetato de etilo) y se lavó con agua (1–3 veces). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con éter de etilo (o acetato de etilo). Los extractos se combinaron, se secaron, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía en sílica gel].

Nota 1: Más comúnmente, se utilizaron 0.1 equivalentes. Catalizadores alternativos incluyen $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.

20 Nota 2: Más comúnmente, se utilizaron 2 o 3 equivalentes. El contenido de agua del Cs_2CO_3 afecta esta reacción, véase la Nota 5.

Nota 3: Más comúnmente, se utilizó 2–MeTHF o dioxano.

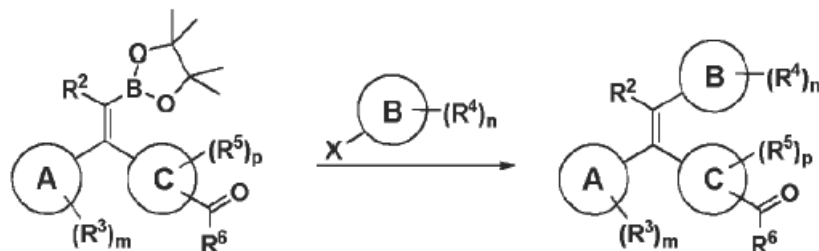
Nota 4: Cuando el bis(pinacolato)diboril–alqueno se pone en esta etapa como una solución de la Etapa 1, se agrega solvente (2 mL / mmol) para hacer el volumen final del solvente de aproximadamente 4 mL/mmol.

25 Nota 5: Más comúnmente, se utilizaron Cs_2CO_3 anhidro y el solvente anhidro, por lo que se agregó 1–2% de agua (v/v con respecto al solvente) a la reacción. Cuando el Cs_2CO_3 y/o el solvente no era anhidro, no se agregó agua.

Nota 6: Más comúnmente, las reacciones se ejecutaron a temperatura ambiente.

Nota 7: En algunos casos, esta reacción se desgasificó con tres ciclos de vacío/ N_2 .

Etapa 3: Acoplamiento cruzado del 1–aril–2–(pinacolato)boril–alqueno.



5 Una mezcla de 1-aryl-2-(pinacolato)borilo-alqueno (1.0 equiv), un aril-haluro o heteroaril-haluro apropiado (1.3-2 equiv; Nota 1), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.02-0.1 equiv; Nota 2), solvente (4 mL/mmol: dioxano, DME, 2-MeTHF, DMSO; Notas 3 y 4), y KOH (3-6M, 5-6 equiv; Nota 5) se desgasificó con tres ciclos de vacío/ N_2 y luego se calentó a 80-100 °C (Nota 6) bajo N_2 durante 1-24 h (hasta que se completó por TLC o LCMS). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter de etilo (o acetato de etilo), y se lavó con agua (1-3 veces). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con éter de etilo (o acetato de etilo). Los extractos se combinaron, se secaron, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía en sílica gel para dar el alqueno tetra-sustituido deseado.

Nota 1: Más comúnmente, se utilizaron 1.5 equivalentes de yoduros o bromuros.

10 Nota 2: Más comúnmente, se utilizaron 0.1 equivalentes. Catalizadores alternativos incluyen $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

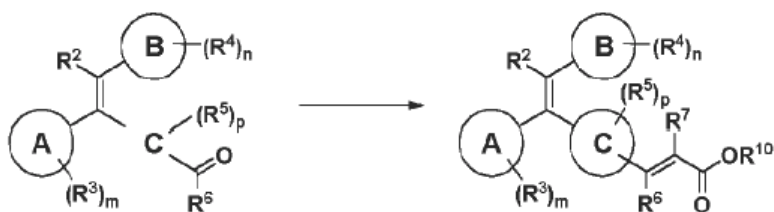
Nota 3: Más comúnmente, se utilizó 2-MeTHF o dioxano.

Nota 4: Cuando el 1-arilo-2-(pinacolato)boril-alqueno se pone en esta etapa directamente desde la Etapa 2, ningún solvente adicional o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ se agregó. Se agregaron solamente aril-haluro (o heteroaril-haluro) y KOH.

15 Nota 5: Más comúnmente, se utilizan 6 equivalentes de KOH, y la solución acuosa de KOH es 4M o 6M. Para algunos compuestos, especialmente aquellos con funcionalidad sensible, se usa K_2CO_3 (6 equiv, 4M acuosa) en lugar de KOH, y se utiliza DMSO ya sea como el único solvente o un cosolvente.

Nota 6: Más comúnmente, las reacciones se sometieron a reflujo.

Procedimiento General E: Olefinación de los alqueno aril-aldehídos tetrasustituidos.



20

Se agregó gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 1.1 equiv) a una mezcla del arilaldehído apropiado (1.0 equiv), trietilfosfonoacetato (1.1-1.3 equiv), cloruro de litio (2.0 equiv), y acetonitrilo anhidro (2 mL/mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1-4 h (hasta que se completó por TLC o LCMS) y luego se concentró. Se agregó diclorometano (o acetato de etilo o éter), y la mezcla se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar el éster acrílico deseado.

25

Nota 1: En algunos casos, se utilizaron reactivos de fosfonato alternativos para dar el alqueno deseado.

Nota 2: Condiciones de reacción alternativas: 1-2 equivalentes de fosfonato en THF a -78 °C o 0 °C se trataron con $n\text{-BuLi}$ o NaH (1-2 equiv). Entonces se agregó aril-aldehído (1 equiv), y la reacción se continuó a -78 °C, 0 °C, o a temperatura ambiente hasta que se completó por TLC y/o LCMS.

Procedimiento General F: Eliminación del grupo protector.

Eliminación de THP: Una solución de HCl (Nota 1) se agregó a una solución del heterociclo–protegido (1.0 equiv) en etanol (2–5 mL/mmol; Nota 2) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C (Nota 3) durante 2–8 h (hasta que se completó por TLC o LCMS), se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se concentró para dar un producto crudo que se llevó directamente a ya sea a la siguiente etapa o se purificó por cromatografía en sílica gel.

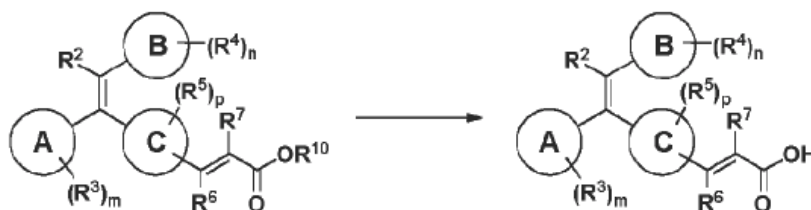
Nota 1: Más comúnmente, se utilizaron HCl 2M en dietil éter o HCl 1.25 M en etanol. Más comúnmente, el volumen de solución de HCl utilizado fue 10% del volumen del solvente.

Nota 2: Más comúnmente, la concentración fue de 5 mL/mmol. En algunos casos, se utilizaron metanol o isopropanol.

Nota 3: En algunos casos, la reacción se calentó a 80 °C o a reflujo.

- 10 Se ha utilizado una variedad de condiciones para eliminar el grupo protector MOM incluyendo 1) de la misma forma que la anterior para la eliminación de THP, 2) HCl etéreo en THF en reflujo, 3) HCl acuoso en etanol a reflujo, 4) HCl en dioxano/agua a 80–100 °C, y 5) ácido trifluoroacético en reflujo. Otros grupos protectores (acetilo, BOC, SEM, tritilo) fueron eliminados bajo condiciones estándar.

Procedimiento General G: Hidrólisis del éster acrílico con el ácido acrílico.



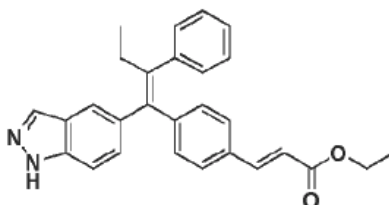
- 15 Se agregó una solución acuosa de LiOH (2–20 equiv; Nota 1) a una solución del éster apropiado (1.0 equiv) en etanol/tetrahidrofurano (1:1, 10 mL/mmol; Nota 2) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4–24 h (hasta que se completó por TLC o LCMS). Se agregó una solución de HCl (acuoso 1 M) hasta que el pH fue de 3 (Nota 3). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (o diclorometano o éter). La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía en sílica gel o HPLC preparativa para dar el ácido acrílico deseado.

Nota 1: Más comúnmente, se utilizó una solución 2 M de LiOH acuoso, o el LiOH se disolvió en una cantidad mínima de agua. En algunos casos, se utilizó NaOH o KOH.

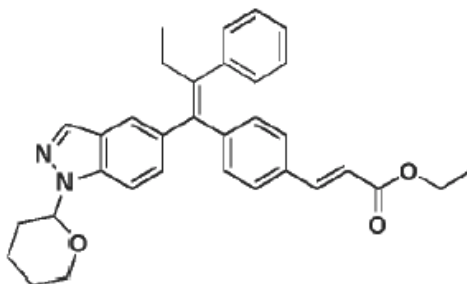
Nota 2: En algunos casos, se utilizó un solvente individual (etanol, dioxano, o tetrahidrofurano).

- 25 Nota 3: Se han empleado procedimientos de manipulación alternativos incluyendo: i) el uso de NH₄Cl saturado en lugar de HCl acuoso y ii) eliminación del solvente orgánico por evaporación rotatoria antes de detención ácida.

Ejemplo 44: Preparación de 3–(4–((E)–1–(1H–indazol–5–il)–2–fenilbut–1–en–1–il)fenil)acrilato de (E)–Etilo (Compuesto 1)

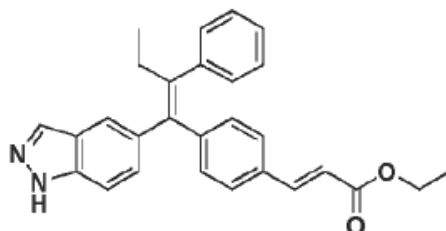


Etapa 1: 3–(4–((E)–2–fenil–1–(1–(tetrahidro–2H–piran–2–il)–1H–indazol–5–il)but–1–en–1–il)fenil)acrilato de (E)–Etilo



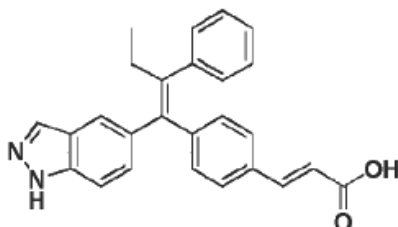
Una solución de 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2.5 g, 9.83 mmol, Intermediario 3), yodobenceno (6 g, 29.5 mmol), ácido (E)-(4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil) borónico (6.49 g, 29.5 mmol), K_2CO_3 (4.08 g, 29.5 mmol), y N,N-dimetilformamida/agua (2:1, 492 mL) se desgasificó con 3 ciclos de vacío/ N_2 y luego se calentó a 45 °C hasta que fue una solución homogénea. Se agregó una solución de $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (38 mg, 0.098 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante la noche. Al terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con agua (500 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel eluida con 0-50% de acetato de etilo en hexanos, produciendo el compuesto del título en forma de espuma de color blancuzco (3.71 g). LCMS: 423 [(M-THP+H) ^+H] $^+$.

Etapa 2: 3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenilbut-1-en-1-yl)fenil)acrilato de (E)-Etilo



A una solución de 3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenilbut-1-en-1-yl)fenil)acrilato de (E)etilo (3.5 g, 6.9 mmol) en alcohol etílico (69 mL), se agregó HCl (6 mL, 2 M en dietil éter) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó entonces a 70 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel eluida con 0-100% de acetato de etilo en hexanos produciendo un sólido blancuzco (2.5 g). 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.27-7.11 (m, 6 H), 6.89 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.43 (q, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.87 (t, 3H); LCMS: 423 (M+H) $^+$.

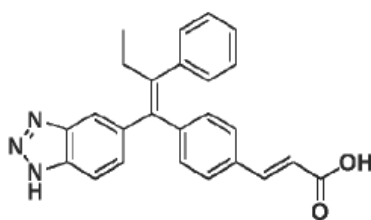
Ejemplo 45: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-yl)-2-phenilbut-1-en-1-yl)fenil)acrilico (Compuesto 2)



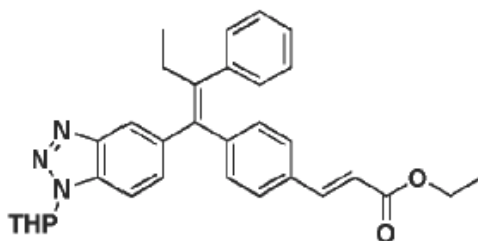
A una solución de 3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-phenilbut-1-en-1-yl)fenil)acrilato de (E)etilo (2.5 g, 5.9 mmol; Compuesto 1) en THF-EtOH (1:1, 59 mL), se agregó una solución acuosa de LiOH (2.8 g, 118 mmol; disuelto en una cantidad mínima de agua) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se

monitorizó por LCMS. Al finalizar, se agregó HCl acuoso 1N hasta que el pH fue de 3. Entonces, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel eluida con 0–20% de metanol en diclorometano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1.9 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.11 (s, 1H), 12.30 (br, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29–7.11 (m, 6 H), 6.88 (d, 2H), 6.37 (d, 1H), 2.44 (q, 2H), 0.87 (t, 3H); LCMS: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 46: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 3)

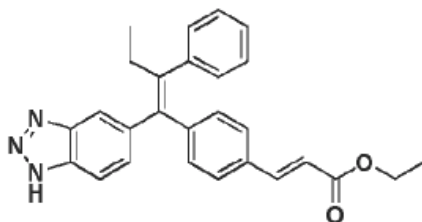


Etapa 1: 3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



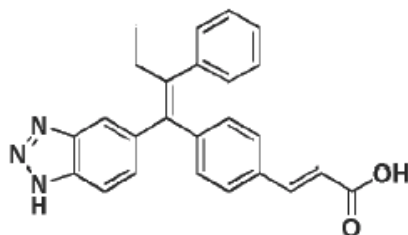
Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra agitadora magnética, un septum de goma y sin entrada se cargó con 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (0.2 g, 0.78 mmol), yodobenceno (0.48 g, 2.35 mmol), ácido (E)-4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilborónico (0.51 g, 2.35 mmol), K₂CO₃ (0.32 g, 2.35 mmol), y N,N-dimetilformamida/agua (2:1, 39 mL). Esta mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂ y luego se calentó a 45 °C durante 10 minutos. Con calentamiento continuo, se agregó gota a gota una solución de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0.003 g, 0.008 mmol) en N, N-dimetilformamida (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante la noche. La reacción se monitorizó por TLC. Al terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel eluida con 0–25% de acetato de etilo en hexanos, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (0.28 g). LCMS: 424 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

Etapa 2: 3-(4-((E)-1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



Se agregó ácido clorhídrico (2.7 mL, 2 M en dietil éter) a una solución de 3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)etilo (0.28 g, 0.55 mmol) en alcohol etílico (27 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción se monitorizó por TLC. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido de color amarillo pálido. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), agua (100 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel eluida con 0-50% de acetato de etilo en hexanos produciendo el compuesto del título. LCMS: 424 (M+H)-.

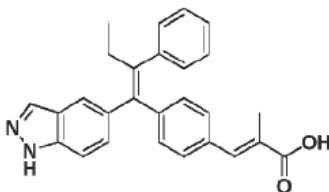
Etapa 3: Ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico



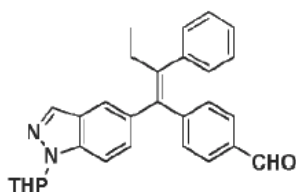
Se agregó una solución acuosa de LiOH (0,22 g, 9,4 mmol) a una solución de 3-(4-((E)-1-(1H-benzo [d][1,2,3]triazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)etilo (0.2 g, 0.47 mmol) en THF-EtOH (1:1, 24 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se monitorizó por LCMS. Al finalizar, se agregó HCl acuoso 1N hasta que el pH fue de 3. Entonces, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel eluida con 0-20% de metanol en diclorometano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (0.12 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 15.65 (br, 1H), 12.29 (br, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 7H), 6.91 (d, 2H), 6.37 (d, 1H), 2.39 (q, 2H), 0.89 (t, 3H); LCMS: 396 (M+H)⁺.

Los compuestos 4 a 175 se prepararon a partir Intermediarios de alquinilo siguiendo los Procedimientos Generales C, F (opcionalmente), y G. Los intermediarios de alquinilo han sido bien sea i) descritos aquí o ii) se prepararon a partir de halo-heterociclos conocidos o disponibles comercialmente (o aril-haluros) siguiendo los Procedimientos Generales A (opcionalmente) y B.

Ejemplo 47: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-2-metilacrílico (Compuesto 176)

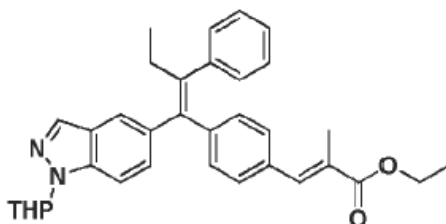


Etapa1: (E)-4-(2-Fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído



El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, yodobenceno, y ácido (4-formilfenil)borónico siguiendo el Procedimiento General C. LCMS: 353 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

Etapa 2: 2-metil-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo

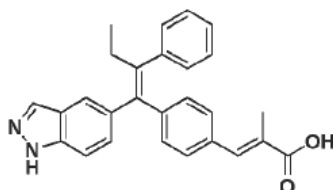


5

10

A una suspensión de NaH (80 mg, 2 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (10 mL) a 0 °C, se agregó 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (0.36 g, 1.5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego se agregó una solución en THF de (E)-4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído (0.44 g, 1 mmol). La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el material crudo en forma de aceite de color amarillo pálido. LCMS: 437 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

Etapa 3: ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-2-metilacrilico



15

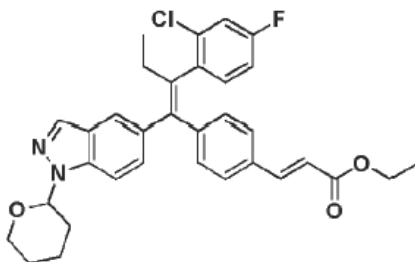
El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-etilo siguiendo los Procedimientos Generales F y G. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.11 (s, 1H), 12.55 (br, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21-7.11 (m, 8H), 6.90 (d, 2H), 2.40 (q, 2H), 1.92 (d, 3H), 0.87 (t, 3H); LCMS: 409 (M+H)⁺.

20

Los compuestos 177 a 189 se prepararon a partir del ácido borónico o fosfonato apropiado siguiendo los procedimientos descritos para el Compuesto 176 o los Procedimientos Generales C, E, F y G.

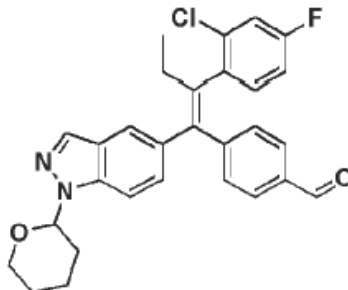
Los compuestos 190 a 192 se prepararon a partir del ácido borónico apropiado siguiendo los Procedimientos Generales C, F y opcionalmente G

Ejemplo 48: Preparación de 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (Compuesto 193)



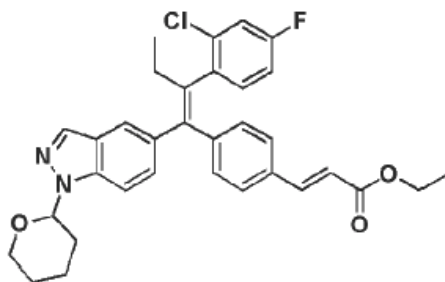
25

Etapa 1: (E)-4-(2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído



5 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un condensador de reflujo, un termómetro interno, y una entrada de N₂ se cargó con 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (50.0 g, 197 mmol; Intermediario 3), bis(pinacolato)diboro (50.4 g, 199 mmol), y 2-metiltetrahidrofurano anhidro (393 mL) seguido de Pt(PPh₃)₄ (1.83 g, 1.5 mmol). Esta mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂, se calentó a 83 °C (temperatura interna; baño de aceite a 95 °C) durante 5 h bajo N₂, y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregaron 2-metiltetrahidrofurano (393 mL), carbonato de cesio (128.1 g, 393 mmol), y agua (11.8 mL, 1.5% v/v), y la reacción se enfrió hasta 4 °C. Se agregaron 4-yodobenzaldehído (45.6 g, 197 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (6.90 g, 9.8 mmol), y la reacción se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregaron una solución acuosa de KOH (4 M, 275 mL, 1100 mmol) y 2-cloro-4-fluoroyodobenceno (70.6 g, 275 mmol). La reacción se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂, se calentó a 75 °C (temperatura interna; baño de aceite a 90 °C) durante 7 h bajo N₂, y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (800 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (82.6 g, mezcla de regioisómeros de 7:1) como una espuma de color amarillo pálido. Datos para isómero principal; (E)-4-(2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.43-7.27 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 5.86 (dd, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); LCMS: 405 [(M-THP+H)⁺H]⁻.

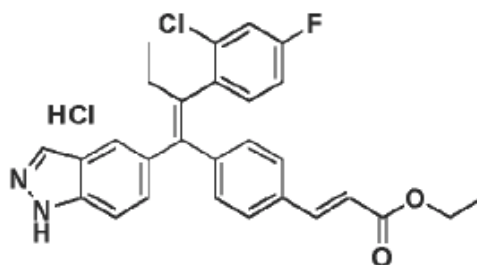
Etapa 2: 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



25 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de adición, y una entrada de N₂ se cargó con (E)-4-(2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído (82.6 g, 169 mmol), fosfonoacetato de trietilo (40.6 mL, 203 mmol), cloruro de litio (14.5 g, 338 mmol), y acetonitrilo anhidro (338 mL). La reacción se enfrió hasta 0 °C y luego se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂. Se agregó gota a gota una solución de DBU (27.8 mL, 186 mmol) en acetonitrilo (60 mL) durante 35 minutos, y luego se retiró el baño de hielo agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y luego se sometió a partición entre diclorometano (250 mL) y H₂O (250 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (400 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se pasó a través de una columna en sílica gel (300 g, 20% de acetato de etilo en hexanos) y se concentró para dar el compuesto del título (89.6 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50-7.33 (m, 6H), 7.27 (dt, 1H), 7.14 (dt, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.48

(d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.94–3.86 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 1H), 2.45–2.34 (m, 3H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.62–1.53 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 475 [(M–THP+H)⁺H]⁺.

Ejemplo 49: Preparación de Clorhidrato de 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (Compuesto 194)



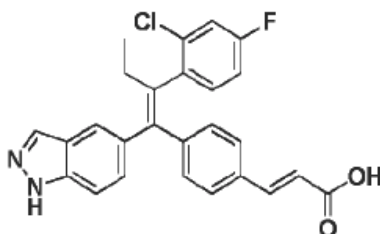
5

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (255.9 g, 457.8 mmol; Compuesto 193) y una solución de HCl (732 mL, 1.25 M en alcohol etílico). La reacción se calentó a 80 °C durante 2.5 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a un gel de color naranja. Se agregó tert-butil metil éter (2.3 L). Después de agitar durante 5 minutos, los sólidos empezaron a precipitar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con MTBE (700 mL) y se secaron para dar el compuesto del título (193 g) en forma de un sólido de color blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.45–7.33 (m, 4H), 7.21–7.10 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.14 (q, 2H), 2.38 (q, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 475 (M+H)⁺.

10

15

Ejemplo 50: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 195)



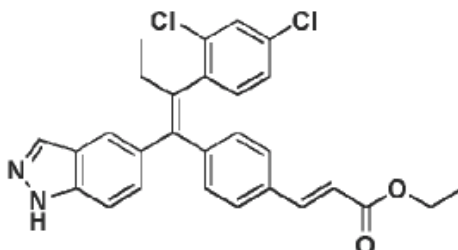
20

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se cargó con clorhidrato de 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (198.5 g, 388 mmol; Compuesto 194) y alcohol etílico (517 mL). Se agregó una solución de LiOH (27.9 g, 1.164 mmol) en agua (388 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El alcohol etílico se eliminó por evaporación rotatoria, y la solución restante se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl acuoso 2 M a pH 3. Se agregó diclorometano (500 mL), la mezcla se agitó, y luego las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se pasó a través de una columna de sílica (800 g, 5% de MeOH en DCM) y se concentró. El producto fue entonces disuelto en DCM (400 mL), y se agregó acetonitrilo (500 mL). Aproximadamente se eliminaron 200 mL de DCM mediante evaporación rotatoria (los sólidos comenzaron a precipitar). Se agregó acetonitrilo (550 mL) seguido por agua (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se decantó, y luego se agregó acetonitrilo:DCM (10:1; 550 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, el solvente se decantó de nuevo, y luego se agregó acetonitrilo:DCM (10:1; 550 mL). La mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 1.5 h y luego se filtró. Los sólidos se resuspendieron en acetonitrilo:DCM (10:1; 550 mL), se agitaron a temperatura ambiente durante 1.5 h, se filtraron y se lavaron para dar el compuesto del título (123.9 g) en forma de un polvo blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13.12 (s, 1H), 12.34 (br, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44–7.33 (m, 5H), 7.21–7.10 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 2.34 (q, 2H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 447 (M+H)⁺.

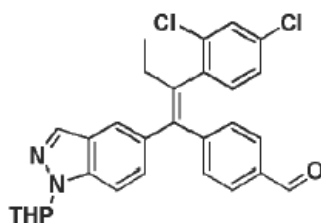
25

30

Ejemplo 51: Preparación de 3-(4-((E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (Compuesto 196)



Etapa 1: (E)-4-(2-(2,4-Diclorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído



5

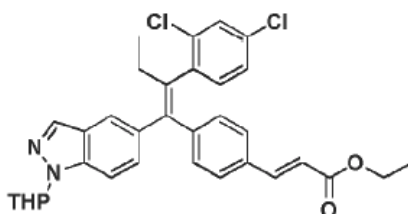
Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un condensador de reflujo y una entrada de N₂ se cargó con 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (20.0 g, 78.6 mmol; Intermediario 3), bis(pinacolato)diboro (20.17 g, 79.4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)platino (0) (0.98 g, 0.8 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (160 mL). Esta mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂ y se sometió a reflujo durante 4 h. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se agregaron 4-yodobenzaldehído (18.25 g, 78.6 mmol), trans-dicloro(trifenilfosfina)paladio (II) (5.52 g, 7.9 mmol), carbonato de cesio (51.24 g, 157.3 mmol) y 1,4-dioxano (160 mL). Esta mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂ y luego se agregó agua (4.7 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregaron 2,4-Dicloroyodobenzeno (12.8 mL, 94.4 mmol) y KOH acuoso 6M (62.9 mL), y la mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂ y se sometió a reflujo durante 4 h. Al terminar, la mezcla de reacción se filtró a través de un almohadilla de Celita/sílica y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (600 mL), se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (27.2 g, mezcla de regioisómeros de 7:1) en forma de una espuma amarilla. Datos del principal regioisómero: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 5.86 (dd, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 0.94 (t, 3H); LCMS: 421 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

10

15

20

Etapa 2: 3-(4-((E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo

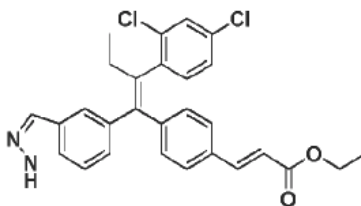


25

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un septum de goma, y una entrada de N₂ se cargó con (E)-4-(2-(2,4-diclorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído (26.7

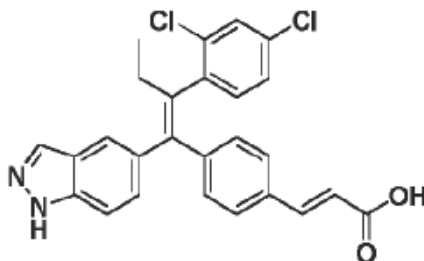
g, 52.8 mmol), fosfonoacetato de trietilo (12.7 mL, 63.4 mmol), cloruro de litio (4.53 g, 105.7 mmol), y acetonitrilo anhidro (106 mL). Se agregó lentamente gota a gota una solución de DBU (8.7 mL, 58.1 mmol) en acetonitrilo (27 mL) mediante un embudo de adición. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Al terminar, la reacción se concentró y se redisolvió en DCM. Esta solución se lavó con agua (300 mL), se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (0–20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (29.0 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.37–7.35 (m, 2H), 7.29–7.26 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.91–3.86 (m, 1H), 3.77–3.71 (m, 1H), 2.48–2.35 (m, 3H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 491 [(M–THP+H) $^+$ H] $^+$.

10 Etapa 3: 3-(4-((E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



15 Se agregó una solución de HCl (5.0 mL, 2.0 M en dietil éter) a una solución de 3-(4-((E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (3.0 g, 5.2 mmol) en alcohol etílico (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido de color amarillo pálido. Este material crudo se disolvió en DCM y se lavó con agua (50 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (0–100% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (2.37 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.39 (q, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 491 (M+H) $^+$.

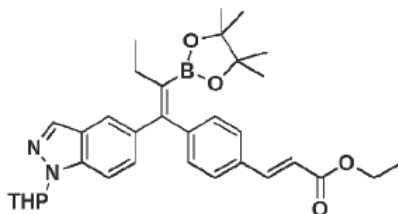
20 Ejemplo 52: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 197)



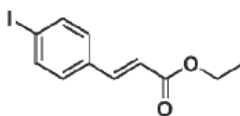
25 Se agregó una solución de LiOH (0.23 g, 9.6 mmol) en agua (3.2 mL) a una solución de 3-(4-((E)-2-(2,4- diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (2.37 g, 4.8 mmol; Compuesto 196) en EtOH (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. Al terminar, se agregó HCl acuoso 1N hasta que el pH fue de 3. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó en una columna de HPLC preparativa en fase reversa usando 80–95% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA para dar el compuesto del título (1.3 g) en forma de un sólido de color blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.11 (s, 1H), 12.36 (br, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57–7.53 (m, 2H), 7.44–7.35 (m, 5H), 7.19 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 2.39 (q, 2H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 463 (M+H) $^+$.

35 Los Compuestos 198 a 313 se prepararon a partir de Intermediarios de alquinilo siguiendo los Procedimientos Generales D, E, F (opcionalmente), y G. Los intermediarios de alquinilo han sido bien sea i) descritos aquí o ii) a preparados a partir de halo-heterociclos conocidos o disponibles comercialmente (o aril-haluros) siguiendo los Procedimientos Generales A (opcionalmente) y B.

Ejemplo 53: Preparación de 3-(4-((Z)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (Intermediario 77)



Etapa 1: 3-(4-yodofenil)acrilato de (E)-Etilo

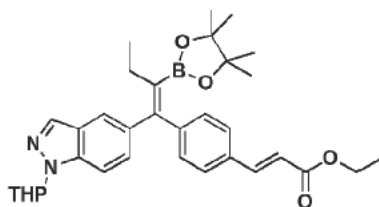


5

Se agregó N-yodosuccinimida (2.5 g, 11 mmol) a una suspensión de ácido 4-(E-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il)fenilborónico (2.2 g, 10 mmol) en CH₃CN (50 mL) a temperatura ambiente. La reacción se recubrió una lámina, se agitó durante 26 h, y luego se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 100 mL), se lavó con tiosulfato de sodio (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (0-50% de EtOAc en hexanos) para dar 2.6 g de 3-(4-yodofenil)acrilato de (E)-etilo en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.79 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.26 (t, 3H); LCMS: 303 (M+H)-.

10

Etapa 2: 3-(4-((Z)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



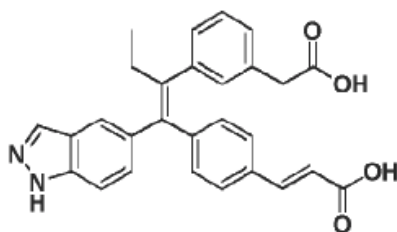
15

El compuesto del título se puede preparar a partir del Intermediario 3 y 3-(4-yodofenil)acrilato de (E)-etilo siguiendo el Procedimiento General D, Etapas 1-2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (d, 3H), 6.58 (d, 1H), 5.84 (dd, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.12 (s, 12H), 1.01 (t, 3H); LCMS: 473 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

20

Los Compuestos 314 a 326 se prepararon a partir del Intermediario 77 siguiendo los Procedimiento Generales D (Etapa 3; modificación de K₂CO₃, F, y G.

Ejemplo 54: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Carboximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 327)

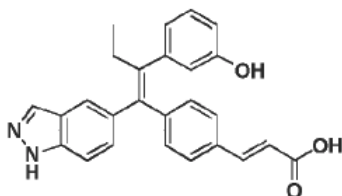


5 Se acoplaron 3-(4-((Z)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (Intermediario 77) y 2-(3-bromofenil)acetato de etilo de acuerdo con el Procedimiento General D, Etapa 3. El KOH usado en esta acoplamiento dio como resultado hidrólisis de ambos ésteres, por lo que la reacción se trató luego con HCl 12M y se calienta a 80 °C durante 80 minutos para eliminar el THP. Después de enfriar, la reacción se diluyó con dietil éter y H₂O. La capa acuosa se extrajo con dietil éter, y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC en fase reversa (CH₃CN, H₂O, TFA) para dar el ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(carboximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il) but-1-en-1-il)fenil)acrilico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.09 (bs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.42 (q, 2H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 453 (M+H)⁺.

El Compuesto 328 se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)acetato de etilo siguiendo el procedimiento delineado para el Compuesto 327.

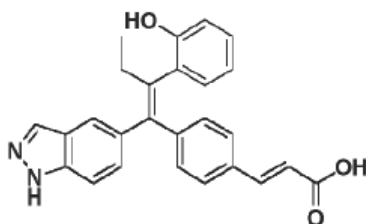
15 Los Compuestos 329 a 334 se prepararon a partir del Intermediario 3 y los Intermediarios de aril-haluro apropiados siguientes los Procedimientos Generales D, F y opcionalmente G. Los compuestos Intermediarios de aril-haluro se han descrito aquí o son conocidos en la literatura.

Ejemplo 55: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Hidroxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 335)



20 Un matraz de recuperación de 10 mL equipado con una barra agitadora magnética, un septum de goma y una entrada de N₂ se cargó con ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(3-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (30 mg, 0.07 mmol, Compuesto 7) y DCM (1,4 mL). Esta solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Entonces, se agregó gota a gota BBr₃ (88 mg, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Al terminar, la reacción se detuvo con metanol (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó directamente sobre una columna C-18 en fase reversa eluida con 40-100% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (11 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.11 (s, 1H), 12.32 (br, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.59-6.53 (m, 3H), 6.36 (d, 1H), 2.37 (q, 2H), 0.89 (t, 3H); LCMS: 411 (M+H)⁺.

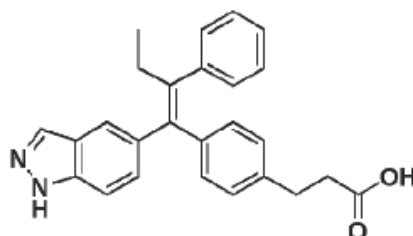
30 Ejemplo 56: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Hidroxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 336)



Un matraz de recuperación de 10 mL equipado con una barra agitadora magnética, un septum de goma y una entrada de N₂ se cargó con 3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (145 mg, 0.32 mmol, un Intermediario en la síntesis del Compuesto 14) en DCM (6 mL). Esta solución se enfrió hasta -78 °C en un IPA/baño de hielo seco. Entonces, se agregó gota a gota BBr₃ (241 mg, 0.96 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 0 °C durante 1 h. Al terminar, la reacción se detuvo con metanol (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. Entonces, este producto crudo se disolvió en THF-EtOH (1:1, 6 mL) y se agregó una solución acuosa de LiOH (0.15 g, 6.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se monitorizó por LCMS. Al finalizar, se agregó HCl acuoso 1N hasta que el pH fue de 3. Entonces, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó en una columna C-18 en fase reversa eluido con 40-100% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA produciendo el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.07 (s, 1H), 12.34 (br, 1H), 9.33 (br, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.57 (dt, 1H), 6.34 (d, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 0.88 (t, 3H); LCMS: 411 (M+H)⁺.

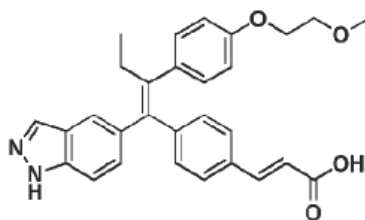
El Compuesto 337 se preparó siguiendo el procedimiento delineado para el Compuesto 336.

Ejemplo 57: Preparación de ácido (E)-3-(4-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)propanoico (Compuesto 338)

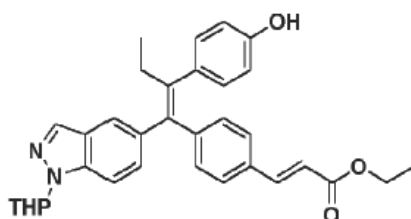


Un matraz de recuperación de 10 mL equipado con una barra de agitación magnética y un septum de goma se cargó con el Compuesto 1 (50 mg, 0.126 mmol) y EtOH-EtOAc (1:1, 2.5 mL). A esta solución, se agregó paladio sobre carbono (13 mg, 10% Pd/C) en una porción. El matraz se equipó con un balón de hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 36 horas. Esta mezcla se filtró a través de Celita, se concentró y purificó en una columna RP-C18 utilizando 30-100% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA para producir el compuesto del título (24 mg). ¹H RMN (300 MHz, Acetone-d₆): δ; 7.94 (s, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.17-6.97 (m, 6H), 6.8-6.73 (m, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.39-2.32 (m, 4H), 0.80 (t, 3H), (NH y protones de CO₂H no observado). LCMS: 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 58: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 339)

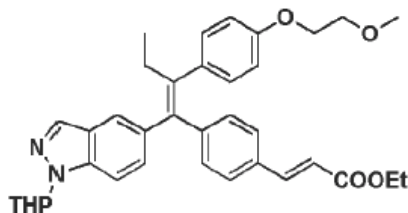


Etapa 1: 3-(4-((E)-2-(4-hidroxifenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



5 El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, 4-yodofenol, y (E)-(4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)borónico siguiendo el Procedimiento General C.

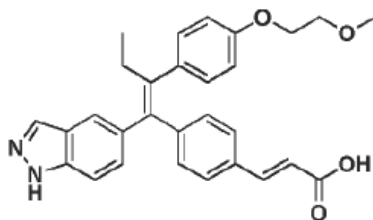
Etapa 2: 3-(4-((E)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



10 Una mezcla 3-(4-((E)-2-(4-hidroxifenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (222 mg, 0.42 mmol), 2-metoxietanol (0.1 mL, 1.26 mmol), diisopropil azidocarboxilato (0.24 mL, 1.26 mmol), y trifenilfosfina (330 mg, 1.26 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílica gel y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo/hexanos para producir 139 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

15 δ 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.13 (qt, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.89 (t, 3H).

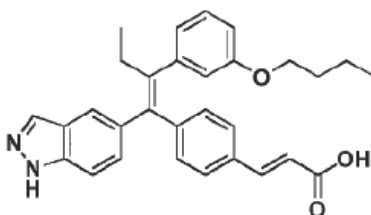
Etapa 3: ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico



5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-((E)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1-(tetrahydro-2Hpiran- 2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo siguiendo los Procedimientos Generales F y G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ NH y COOH no observado, 8.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.37 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.41 (qt, 2H), 0.89 (t, 3H). LCMS: 469 (M+H)⁺.

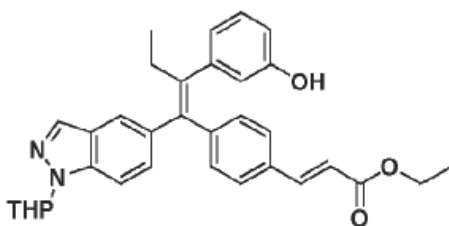
Los Compuestos 340 a 345 se prepararon siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 339.

Ejemplo 59: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Butoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 346)



10

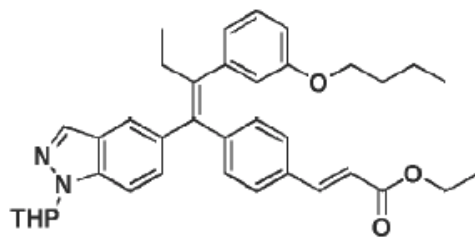
Etapa 1: 3-(4-((E)-2-(3-hidroxifenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



15

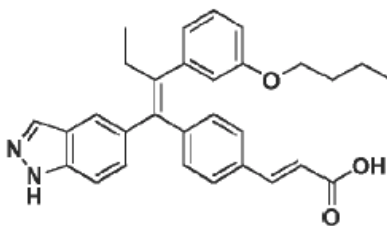
El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, 3-yodofenol, y ácido (E)-(4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)borónico siguiendo el Procedimiento General C.

Etapa 2: 3-(4-((E)-2-(3-butoxifenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil) acrilato de (E)-Etilo



Se agregó carbonato de potasio (53 mg, 0.38 mmol) a 3-(4-((E)-2-(3-hidroxifenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (101 mg, 0.19 mmol) en CH₃CN (1 mL). Después de agitar durante 15 minutos, se agregó yodobutano (24 μL, 0.21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se agregó yodobutano adicional (24 μL, 0.21 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C durante 10 h y luego a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel (0-20% de EtOAc en hexanos) para dar 97 mg de 3-(4-((E)-2-(3-butoxifenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo en forma de una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 3H), 2.38-2.46 (m, 3H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 4H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.85-0.92 (m, 6H); LCMS: 495 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

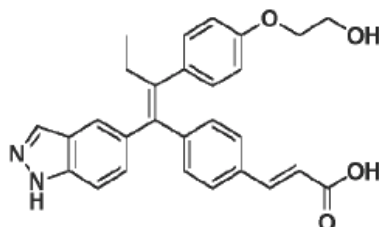
Etapa 3: ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Butoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico



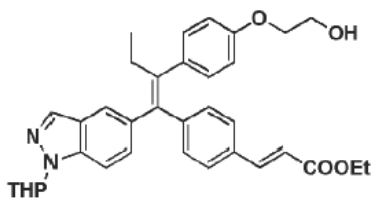
El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-((E)-2-(3-butoxifenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo siguiendo los Procedimientos Generales F y G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.11 (bs, 1H), 12.33 (bs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.66-6.72 (m, 2H), 6.37 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 2.43 (q, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 6H); LCMS: 467 (M+H)⁺.

Los Compuestos 347 a 359 se prepararon siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 346.

Ejemplo 60: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(2-Hidroxietoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 360)

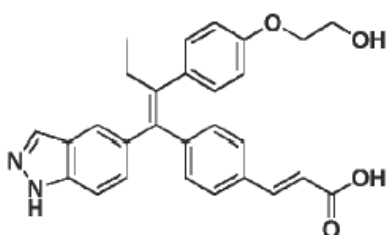


Etapa 1: 3-(4-((E)-2-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



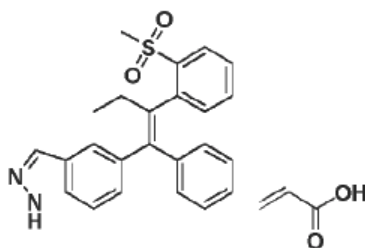
5 Una mezcla de 3-(4-((E)-2-(4-hidroxifenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de(E)-etilo (352 mg, 0.67 mmol; Compuesto 339, Etapa 1), 1,3-dioxolan-2-ona (296 mg, 3.37 mmol), y carbonato de potasio (185 mg, 1.34 mmol) en DMF (7 mL) se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (3x), se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel eluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo/hexanos para producir 182 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.14 (qt, 2H), 4.17-3.88 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.89 (t, 3H). LCMS: 483 [(M-THP+H)⁺H]⁺

Etapa 2: ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(2-Hidroxietoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico



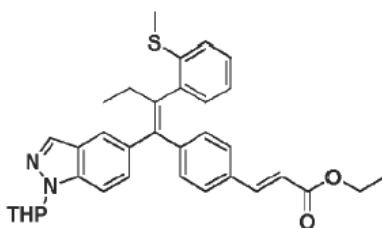
15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-((E)-2-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2Hpiran- 2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo siguiendo los Procedimientos Generales F y G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ NH, COOH, y no se observó OH, 8.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.37 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.68 (m 2H), 2.41 (qt, 2H), 0.89 (t, 3H). LCMS: 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 61: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 361)



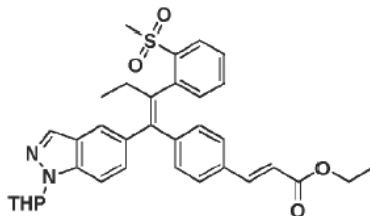
20

Etapa 1: 3-(4-((E)-2-(2-(metiltio)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



5 El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, 2-yodotioanisol, y (E)-(4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)borónico siguiendo el Procedimiento General C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 6H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.88 (t, 3H).

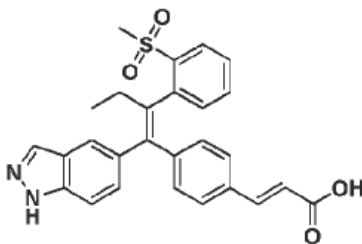
Etapa 2: 3-(4-((E)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



10 Se agregó Peroximonosulfato de potasio (521 mg, 0.85 mmol) a una suspensión de 3-(4-((E)-2-(2-(metil)io) fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (156 mg, 0.28 mmol) en Me-OH:H₂O (1:1, 6 mL) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante la noche. Se agregaron DCM y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con DCM (x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel eluida con 0-50% acetato de etilo en hexano produciendo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.87 (dd, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.85-1.67 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.83 (t, 3H). LCMS: 501 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

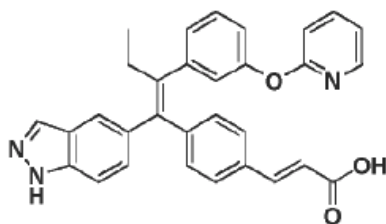
15

Etapa 3: ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico

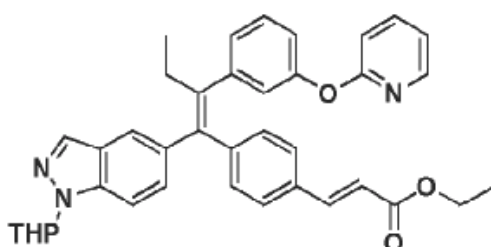


20 El compuesto del título se preparó a partir 3-(4-((E)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo siguiendo los Procedimientos Generales F y G. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 13.14 (br s, 1H), 12.29 (br s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.26 (dd, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.34 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 2H), 0.83 (t, 3H); LCMS: 473 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 62: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 362)



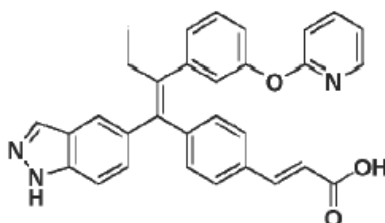
Etapa 1: 3-(4-((E)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



- 5 Una mezcla de 3-(4-((E)-2-(3-hidroxifenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (300 mg, 0.57 mmol; Compuesto 346, Etapa 1), CuBr (3.6 mg, 0.025 mmol), Cs₂CO₃ (320 mg, 0.98 mmol), 2-yodopiridina (103 mg, 0.50 mmol), 1-(piridin-2-il)propan-2-ona (15 mg, 0.11 mmol), y DMSO (1 mL) se desgasificó con tres ciclos de vacío/N₂, se calentó a 80 °C durante 5 h, se calentó a 90 °C durante 2 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celita. El filtrado orgánico se lavó con H₂O (50 mL), se lavó con salmuera (40 mL), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y purificó por cromatografía en sílica gel (10% -30% de EtOAc en hexanos) para dar 193 mg de 3-(4-((E)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo en forma de una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 3H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 3H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 0.94 (t, 3H); LCMS: 600 (M+H)⁺.

Nota: Para otros derivados, se utilizaron CuI, ácido picolínico, y K₃PO₄ en lugar de CuBr, 1-(piridin-2-il)propan-2-ona, y Cs₂CO₃. Y en algunos casos, no se necesitaron el catalizador de cobre y el ligando, y se utilizaron diversas bases (Cs₂CO₃ o K₂CO₃) y solventes (THF, DMF o DMSO).

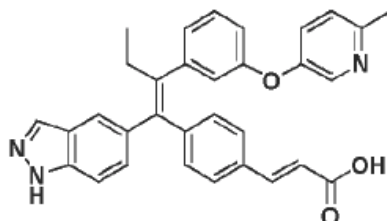
- 20 Etapa 2: ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico



- El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-((E)-2-(3-(piridin-2-iloxi)fenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo siguiendo los Procedimientos Generales F y G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.14 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 3H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 2.43 (q, 2H), 0.93 (t, 3H); LCMS: 488 (M+H)⁺.

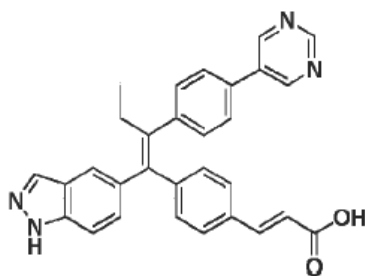
Los Compuestos 363 a 381 se prepararon siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 362.

Ejemplo 63: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 382)



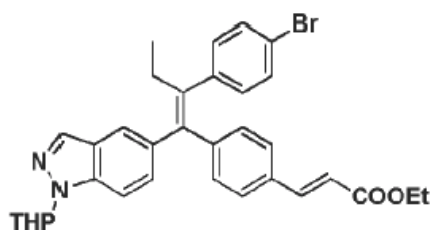
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-((E)-2-(3-hidroxifenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (Compuesto 346, Etapa 1) y ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico siguiendo el procedimiento delineado para el Intermediario 65 y luego los Procedimientos Generales, F y G. LCMS: 502 (M+H)-.

Ejemplo 64: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 383)



10

Etapa 1: 3-(4-((E)-2-(4-bromofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo

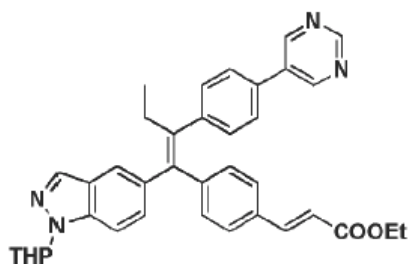


15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, 1-bromo-4-yodobenceno, y (E)-(4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)borónico siguiendo el Procedimiento General C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.13 (qt, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.88 (t, 3H). LCMS: 501 [(M-THP+H) $^+$ H] $^+$.

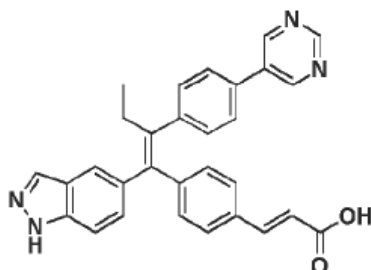
20

Etapa 2: 3-(4-((E)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo



Una mezcla de 3-(4-((E)-2-(4-bromofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (212 mg, 0.36 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (67 mg, 0.54 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0.72 mmol) en tolueno/etanol (4:1, 5 mL) se desgasificó con nitrógeno. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0.036 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción no se realizó por lo que se agregaron ácido pirimidin-5-ilborónico (67 mg, 0.54 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0.72 mmol) y Pd (PPh₃)₄ adicionales (41 mg, 0.036 mmol), y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 4 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (3x), se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel eluyendo con 0 a 100% acetato de etilo/ hexanos para producir 100 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.26 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 4.14 (qt, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.92 (t, 3H).

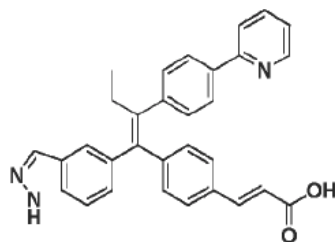
Etapa 3: ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico



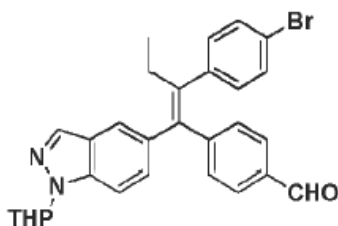
El compuesto del título se preparó a partir 3-(4-((E)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo siguiendo los Procedimientos Generales F y G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ NH y COOH no observado, 9.16 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.17 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.37 (d, 1H), 2.48 (qt, 2H), 0.92 (t, 3H). LCMS: 473 (M+H)⁺.

El Compuesto 384 se preparó siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 383.

Ejemplo 65: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (Compuesto 385)

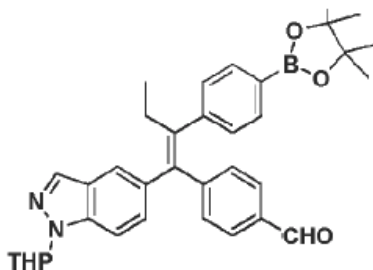


Etapa 1: (E)-4-(2-(4-Bromofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído



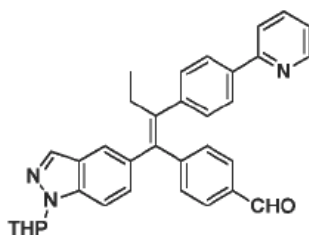
5 El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, 4-yodobenzaldehído, y 1-bromo-4-yodobenceno siguiendo el Procedimiento General D. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.85 (dd, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.47–2.41 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

Etapa 2: (E)-4-(1-(1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-1-en-1-il)benzaldehído



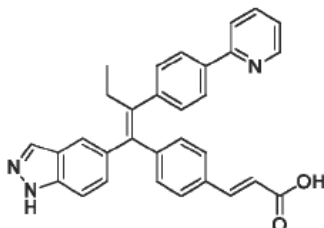
10 Una mezcla de (E)-4-(2-(4-bromofenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído (1.1 g, 2.13 mmol), bis(pinacolato)diboro (650 mg, 2.56 mmol), y acetato de potasio (471 mg, 4.26 mmol) en 1,4-dioxano (21 mL) se desgasificó con nitrógeno. Se agregó $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (174 mg, 0.21 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (3x), se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel sílice eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo/hexanos para producir 900 mg del compuesto del título en forma de una espuma verdosa. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.86 (dd, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 0.88 (t, 3H).

Etapa 3: (E)-4-(2-(4-(Piridin-2-il)fenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído



20 Una mezcla de (E)-4-(1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-1-en-1-il)benzaldehído (220 mg, 0.39 mmol), 2-yodopiridina (0.062 mL, 0.58 mmol), y KOH (6M ac., 0.40 mL, 2.34 mmol) en 1,4-dioxano se desgasificó con nitrógeno. Se agregó $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (31 mg, 0.04 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (3x), se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo/hexanos para producir 82 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarilla. LCMS: 514 (M+H) $^+$.

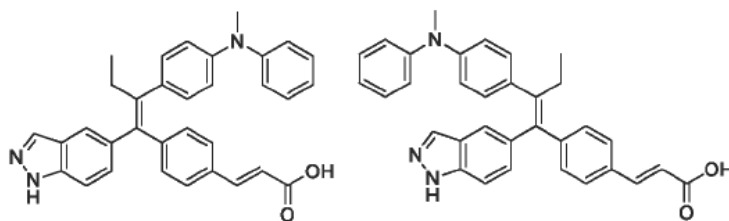
Etapa 4: ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico



5 El compuesto del título se preparó a partir de (E)-4-(2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído siguiendo los Procedimientos Generales E, F y G. Sal de TFA obtenida después de la purificación por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ NH y no se observó COOH, 8.67 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.32 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.37 (d, 1H), 2.47 (qt, 2H), 0.93 (t, 3H). LCMS: 472 (M+H) $^+$.

Los compuestos 386 a 395 se prepararon siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 385.

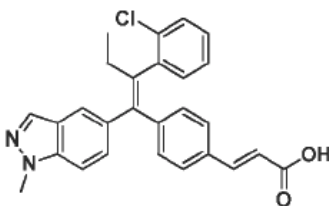
10 Ejemplo 66: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(metil(fenil)amino)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico y ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-(metil(fenil)amino)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (mezcla 1:1) (Compuesto 396)*



15 Una mezcla de 3-(4-((E)-2-(4-bromofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (225 mg, 0.384 mmol; Compuesto 383, Etapa 1), N-metilanilina (125 μL , 1.15 mmol), acetato de paladio (9 mg, 0.04 mmol), BINAP (50 mg, 0.08 mmol), y carbonato de cesio (250 mg, 0.769 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó (2 x 20 mL de H_2O), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó sobre una columna en sílica gel para dar una mezcla de 3-(4-((E)-2-(4-(metil(fenil)amino)fenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo y 3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo. LCMS: 612 (M + H) $^+$. Siguiendo los procedimientos generales F y G, esta mezcla dio los compuestos del título en forma de una mezcla 1:1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.07 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 8H), 7.13 (dd, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 7H), 6.82 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.50-2.39 (m, 4H), 0.99-0.90 (m, 6H); LCMS: 500 (M+H) $^+$

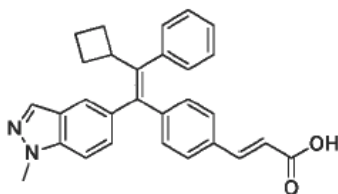
El Compuesto 397 se prepare siguiendo el procedimiento delineado para el Compuesto 396.

25 Ejemplo 67: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 398)*

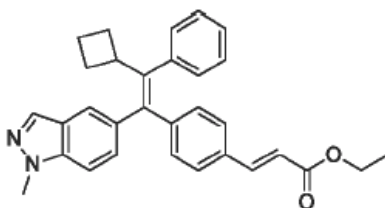


5 A una mezcla de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-clorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (80 mg, 0.19 mmol; Compuesto 16) y Cs₂CO₃ (0.15 g, 0.46 mmol) en DMF (3.8 mL) a temperatura ambiente, se agregó yodometano (65 mg, 0.46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y se concentró para dar el 3-(4-((E)-2-(2-clorofenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-metilo. Este residuo se redisolvió en THF-MeOH (3.8 mL) y se agregó una solución acuosa de LiOH (89 mg, 3.7 mmol; disuelto en una cantidad mínima de agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se detuvo con HCl 1N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el material crudo. Este producto
10 crudo se purificó en una columna RP-C18 utilizando 50-100% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA para producir el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.48-7.11 (m, 8H), 6.95 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 0.90 (t, 3H). LCMS: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 68: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico (Compuesto 399)*

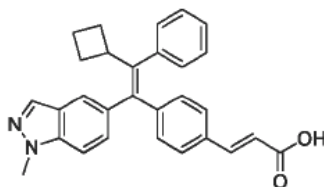


15 Etapa 1: 3-(4-((E)-2-ciclobutilo-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil) acrilato de (E)-Etilo



20 Se agregó yodometano (80 mg, 0.84 mmol) a una mezcla de 3-(4-((E)-2-ciclobutilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrilato de (E)-Etilo (0.25 g, 0.56 mmol; Intermediario en la preparación del Compuesto 155), K₂CO₃ (0.12 g, 0.84 mmol), y DMF (5.6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y después se purificó en una columna de sílica gel utilizando 0-50% de EtOAc en hexanos para producir el compuesto del título. LCMS: 463 (M+H)⁺.

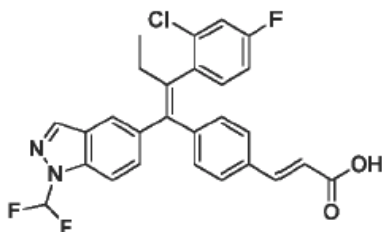
Etapa 2: ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico



25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-((E)-2-ciclobutilo-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil) fenil)acrilato de (E)-Etilo siguiendo el Procedimiento General G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.31-7.12 (m, 8H), 6.92 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H); LCMS: 435 (M+H)⁺.

El Compuesto 400 se preparó siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 399.

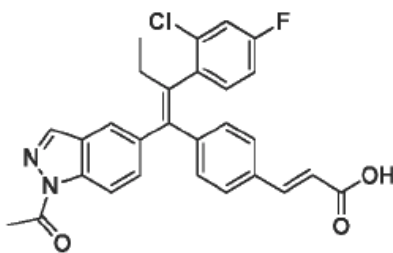
Ejemplo 69: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 401)*



- 5 Una solución de 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo (105, mg, 0.22 mmol; base libre del Compuesto 194) en DMF (1 mL) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (11 mg, 0.27 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se burbujeó difluoroyodometano durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se burbujeó difluoroyodometano durante 10 minutos adicionales, y la mezcla se calentó durante 1.5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó (2 x 25 mL de H₂O), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó sobre una columna de sílica gel para producir una mezcla que contiene el Intermediario deseado. LCMS: 525 (M + H)⁺. Siguiendo el Procedimiento General G, este Intermediario dio el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (dt, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.38 (d, 2H), 2.41 (q, 2H), 0.92 (t, 3H); LCMS: 497 (M+H)⁺.

El Compuesto 402 se preparó a partir de su éster de etilo siguiendo el Procedimiento General G. Este éster de etilo se aisló durante la purificación del precursor de éster de etilo para el Compuesto 401.

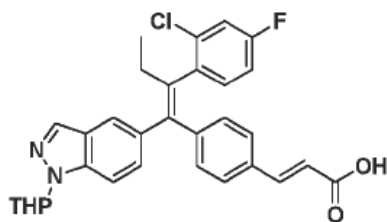
Ejemplo 70: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1-acetil-1H-indazol-5-il)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 403)*



- 20 A una solución de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (0.25 g, 0.56 mmol; Compuesto 195) en DCM (5.6 mL) a temperatura ambiente, se agregó anhídrido acético (57 mg, 0.56 mmol) seguido por N,N-dimetilpiridin-4-amina (6 mg, 0.056 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, se detuvo con agua, y luego se extrajo con DCM (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna de sílica gel utilizando 0-20% de acetato de etilo en hexanos para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.34 (br, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 5H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (q, 2H), 0.87 (t, 3H); LCMS: 489 (M+H)⁺.

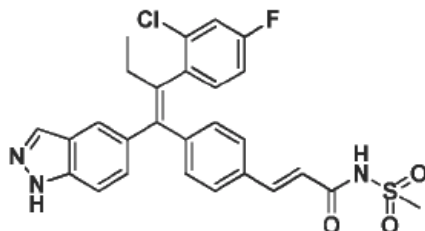
Los compuestos 404 a 406 se prepararon siguiendo el procedimiento delineado para el Compuesto 403.

- 30 Ejemplo 71: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 407)*



5 El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 193 siguiendo el Procedimiento General G. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47–7.36 (m, 5H), 7.35–7.32 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.91–3.88 (m, 1H), 3.74–3.71 (m, 1H), 2.44–2.33 (m, 3H), 2.06–1.97 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.60–1.59 (m, 2H), 0.90 (t, 3H). LCMS: 447 $[(\text{M}-\text{THP}+\text{H})^+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72: Preparación de (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N-(metilsulfonil)acrilamida (Compuesto 408)*

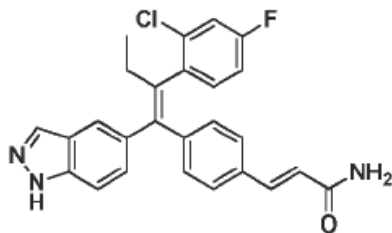


10 Una mezcla de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (0.26 g, 0.5 mmol; Compuesto 407), DMAP (92 mg, 0.75 mmol), metano sulfonamida (0.19 g, 2 mmol) y EDC (0.14 g, 0.75 mmol) en THF (2.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con HCl 1N, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto crudo que se purificó en una columna de sílica gel utilizando 5% de metanol en DCM para producir un sólido de color amarillo pálido. Este sólido se redisolvió en EtOH (5 mL), y luego se añadió HCl (1 mL, 1.25 N HCl en etanol). La reacción se calentó a 70 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna RP-C18 utilizando 40–100% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA para producir el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.13 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 4H), 7.21–7.12 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 0.89 (t, 3H). LCMS: 524 (M+H) $^+$.

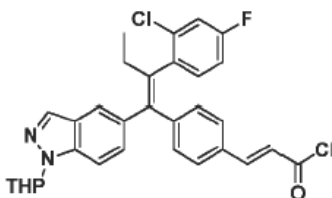
Nota: Para otros derivados, la amina se acopló al ácido carboxílico usando HATU con trietilamina en DMF a temperatura ambiente.

Los Compuestos 409 a 416 se prepararon siguiendo el procedimiento delineado para el Compuesto 408.

25 Ejemplo 73: Preparación de (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil) acrilamida (Compuesto 417)*

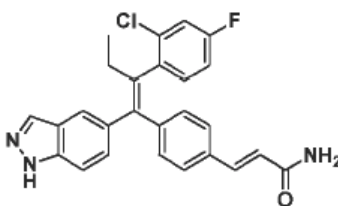


Etapa 1: Cloruro de (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrililo



5 A una solución de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (1 g, 1.88 mmol; Compuesto 407) en DCM (9.4 mL) a temperatura ambiente, se agregó dicloruro de oxalilo (0.33 mL, 3.76 mmol) . Después de la adición de DMF (2 gotas), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró para producir un sólido de color amarillo pálido. Este material se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilamida



10

A una solución de cloruro de (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrililo (0.15 g, 0.27 mmol) en dioxano (2.7 mL) a 0 °C, se agregaron secuencialmente amoníaco (2.6 mL, solución 0.5 M en dioxano) y trietilamina (0.136 g, 1.35 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla se concentró hasta dar un residuo que se redisolvió en EtOH (5.4 mL). Se agregó HCl (0.5 mL, HCl 2N en dietil éter), y la reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. Entonces, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna RP- C18 utilizando 40-100% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 2.36 (q, 2H), 0.89 (t, 3H). LCMS: 446 (M+H)⁺.

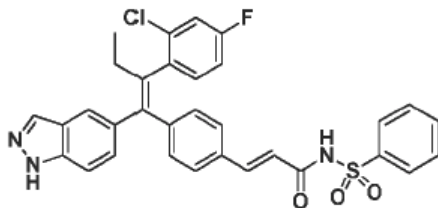
15

20

Nota: Para otros derivados, la amina se acopló al cloruro de ácido usando hidruro de sodio en DMF o carbonato de potasio en THF/agua (4:1).

Los Compuestos 418-427 se prepararon siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 417.

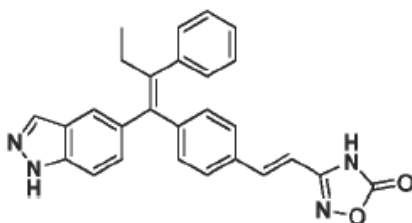
25 Ejemplo 74: Preparación de (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)- N-(fenilsulfonil)acrilamida (Compuesto 428)*



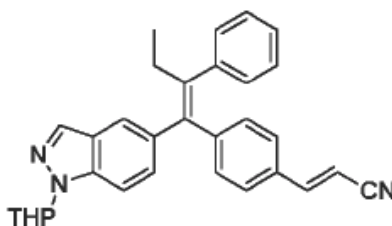
5 Una solución de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (163 mg, 0.307 mmol; Compuesto 407) y CDI (57 mg, 0.35 mmol) en THF (10 mL) se calentó a 65 °C durante 75 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron bencenosulfonamida (77 mg, 0.49 mmol) y DBU (57 μ L, 0.38 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó (50 mL de H₂O, 50 mL de salmuera), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó en una columna de sílica gel para dar el intermediario acil-sulfonamida. El compuesto del título se preparó a partir de este acil-sulfonamida siguiendo el Procedimiento General F. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.12 (br s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.15 (dt, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 2.40 (q, 2H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 586 M+H⁺.

10 Los compuestos 429 a 434 se prepararon siguiendo el procedimiento delineados para el Compuesto 428.

Ejemplo 75: Preparación de 3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 435)*



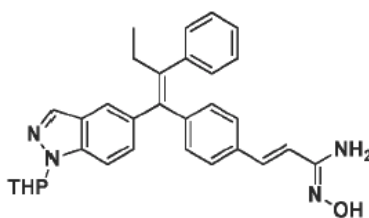
Etapa 1: (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilonitrilo



15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, yodobenceno, y ácido (E)-(4-(2-cianovinil)fenil)borónico siguiendo el Procedimiento General C. LCMS: 376 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

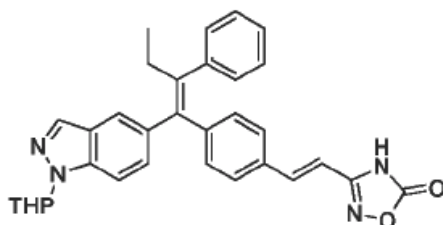
Etapa 2: (1Z,2E)-N'-Hidroxi-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilimidamida



20

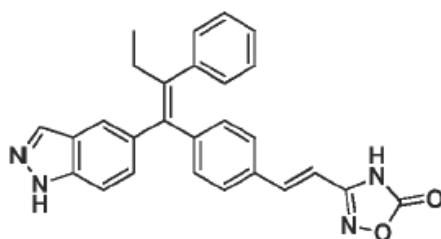
25 A una solución de (E)-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilonitrilo (380 mg, 0.83 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (265 mg, 3.8 mmol) en DMSO (8 mL) se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.8 mmol), y la mezcla se calentó a 75 °C durante 24 h. Después de enfriar, se agregó agua, y la solución se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en sílica gel (0 a 65% de EtOAc/hexanos) produjo 116 mg del compuesto del título en forma de una espuma amarilla. LCMS: 409 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

Etapa 3: 3-((E)-4-((E)-2-Fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



5 A una solución de (1Z, 2E)-N'-hidroxi-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilimidamida (51 mg, 0.1 mmol) en DMF anhidro (0.4 mL) se agregó 2-etilhexilcloroformiato (20 μ L, 0.1 mmol) seguido de piridina (9 μ L, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 $^{\circ}$ C durante 1 h y luego se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se disolvió en xilenos (1 mL), se calentó a 130 $^{\circ}$ C durante 2 h, y luego se concentró para producir 25 mg del compuesto del título. LCMS: 519 (M+H) $^{+}$.

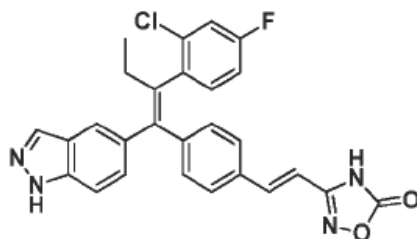
10 Etapa 4: 3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



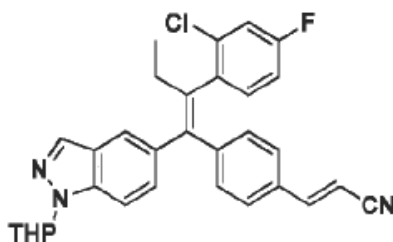
15 El compuesto del título se prepare a partir de 3-((E)-4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona siguiendo el Procedimiento General F. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.1 (s, 1H), 12.6 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.25-7.13 (m, 7H), 6.91 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 2.45 (q, 2H), 0.90 (t, 3H). LCMS: 435 (M+H) $^{+}$.

El Compuesto 436 se prepare siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 435.

Ejemplo 76: Preparación de 3-((E)-4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 437)*

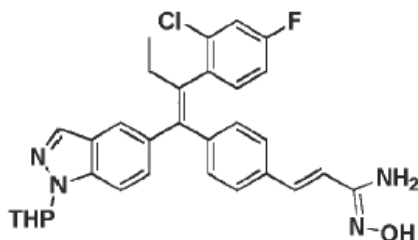


20 Etapa 1: (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilonitrilo



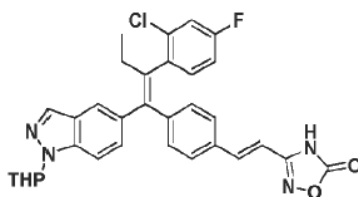
El compuesto del título se prepare a partir de (E)-4-(2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1Hindazol-5-il)but-1-en-1-il)benzaldehído (Compuesto 193, Etapa 1) y (cianometil)fosfonato de dietilo siguiendo el Procedimiento General E. LCMS: 428 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

- 5 Etapa 2: (1Z,2E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)-N'-hidroxiacrilimidamida



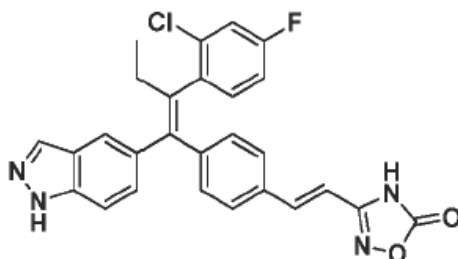
- 10 Una mezcla de (E)-3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilonitrilo (920 mg, 1.8 mmol) e hidroxilamina (0.18 mL, 2.7 mmol, 50% en peso en agua) en etanol (2 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. El etanol se eliminó in vacuo, y se agregaron diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en sílica gel (0 a 70% de EtOAc/hexanos) produjo 433 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido. LCMS: 461 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

- 15 Etapa 3: 3-((E)-4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



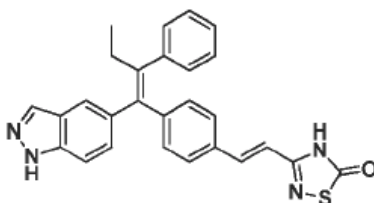
- 20 A una mezcla de 3-((E)-4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (100 mg, 0.18 mmol) y carbonildiimidazol (45 mg, 0.28 mmol) en THF anhidro (1.2 mL) se agregó DBU (0.11 mL, 0.73 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción fue entonces absorbida directamente en sílica gel y se purificó por cromatografía de columna (0 a 85% de EtOAc/hexanos, y luego 10% de MeOH/diclorometano) para producir 100 mg del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. LCMS: 487 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

Etapa 4: 3-((E)-4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

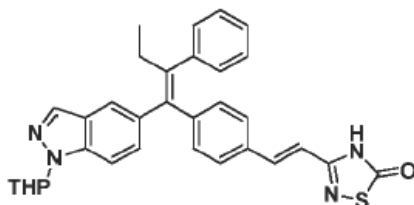


5 El compuesto del título se prepare a partir de 3-((E)-4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2- il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona siguiendo el Procedimiento General F. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.1 (s, 1H), 12.6 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39–7.34 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 2.39 (q, 2H), 0.91 (t, 3H). LCMS: 487 (M+H) $^+$.

Ejemplo 77: Preparación de 3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 438)*

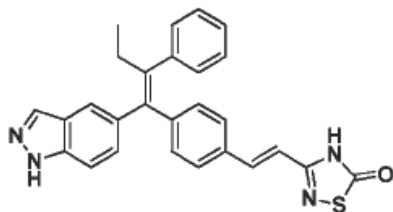


10 Etapa 1: 3-((E)-4-((E)-2-Fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona



15 Una solución de (1Z,2E)-N'-hidroxi-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilimidamida (200 mg, 0.4 mmol; Compuesto 435, Etapa 2) y tiocarbonildiimidazol (80 mg, 0.45 mmol) en THF anhidro (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (10 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ y se concentraron para proveer 132 mg de una espuma amarilla. La espuma se disolvió en THF anhidro (1.5 mL) y se trató con BF $_3$ •OEt $_2$ (0.13 mL, 1.0 mmol), y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entonces entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, luego se secaron (MgSO $_4$) y se concentraron para proveer el producto crudo en forma de una mezcla del producto deseado y el producto desprotegido de THP. La purificación por cromatografía en sílica gel (0 a 20 50% de EtOAc/hexanos, luego 10% de metanol/diclorometano) proveyó 50 mg del compuesto del título en forma de un aceite naranja. LCMS: 451 [(MTHP+ H) $^+$ H] $^+$.

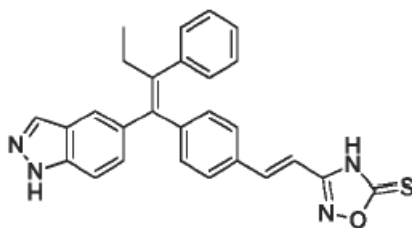
Etapa 2: 3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona



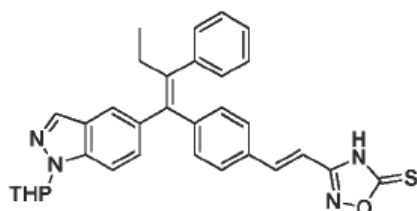
5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-((E)-4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)estiril)-1,2,4-tiazol-5(4H)-ona siguiendo el Procedimiento General F. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.2 (br s, 1H), 13.1 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29–7.13 (m, 8H), 6.90 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 2.45 (q, 2H), 0.89 (t, 3H). LCMS: 451 (M+H) $^+$.

El Compuesto 439 se preparó siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 438.

Ejemplo 78: Preparación de 3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tionea (Compuesto 440)*

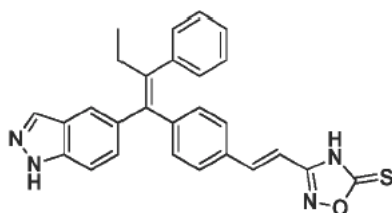


10 Etapa 1: 3-((E)-4-((E)-2-Fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tionea



15 A una solución de (1Z,2E)-N'-hidroxi-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)but-1-en-1-yl)fenil)acrilimidamida (90 mg, 0.18 mmol; Compuesto 435, Etapa 2) y tiocarbonildiimidazol (50 mg, 0.28 mmol) en acetonitrilo anhidro (1.5 mL) se agregó DBU (0.11 mL, 0.72 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró directamente sobre sílica gel. La purificación por cromatografía de columna (0 a 80% EtOAc/hexanos) produjo 69 mg del compuesto del título en forma de un aceite naranja. LCMS: 451 [(M-THP+H) $^+$].

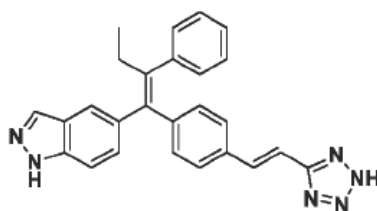
Etapa 2: 3-((E)-4-((E)-1-(1H-Indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tionea



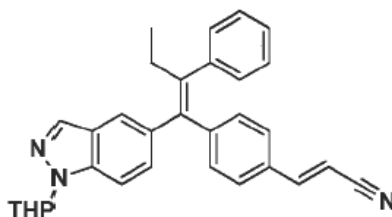
El compuesto del título se preparó a partir de 3-((E)-4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)estiril)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tione siguiendo el Procedimiento General F. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): no se observó un protón de NH; δ 13.1 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25–7.14 (m, 6H), 6.95–6.91 (m, 3H), 2.45 (q, 2H), 0.90 (t, 3H). LCMS: 451 (M+H) $^+$.

5 El Compuesto 441 se preparó siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 440.

Ejemplo 79: Preparación de 5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1H-indazol (Compuesto 442)*



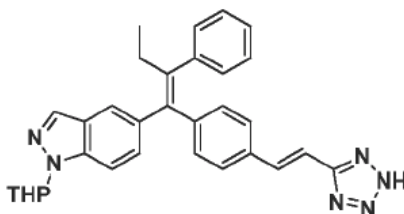
Etapa 1: (E)-3-(4-((E)-2-Fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilonitrilo



10

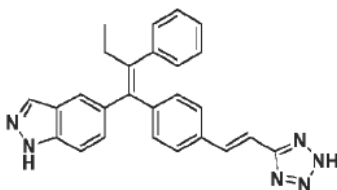
El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, yodobenceno, y ácido (E)-4-(2-cianovinil)fenilborónico siguiendo el Procedimiento General C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.27–7.12 (m, 6H), 6.90 (d, 2H), 6.29 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.97–3.85 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 1H), 2.47–2.36 (m, 3H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.63–1.51 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

15 Etapa 2: 5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1Hindazol



20 Un vial de 40 mL equipado con una barra magnética se cargó con (E)-3-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilonitrilo (100 mg, 0.22 mmol), trimetilsililazida (289 μL , 2.2 mmol), y óxido de di-n-butilestaño (11 mg, 0.04 mmol) en tolueno anhidro (2 mL). Esta mezcla se desgasificó con 3 ciclos de vacío/ N_2 , y luego se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se vertió sobre sílice y se eluyó con hexano (50 mL) y luego 20% de metanol en DCM (100 mL). El filtrado se concentró para dar el producto crudo que se purificó en una columna de sílica gel eluida con 0–15% de metanol en DCM, produciendo el compuesto del título (49 mg, 45%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): μ 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 3H), 7.29–7.13 (m, 7H), 6.91 (d, 2H), 5.87 (dd, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 3.84–3.71 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 3H), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.85–1.67 (m, 1H), 1.63–1.51 (m, 2H), 0.90 (t, 3H). LCMS: 503 (M+H) .

25 Etapa 3: 5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-Tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1H-indazol

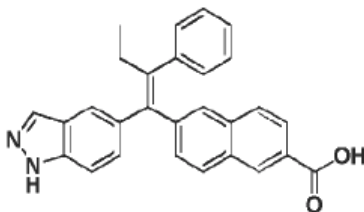


5

El compuesto del título se preparó a partir de 5-((E)-1-(4-((E)-2-(2H-tetrazol-5-il)vinil)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol siguiendo el Procedimiento General F. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 13.11 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57–7.36 (m, 4H), 7.25–7.13 (m, 7H), 6.92 (d, 2H), 2.45(q, 2H), 0.90 (t, 3H); LCMS: 419 (M+H) $^+$.

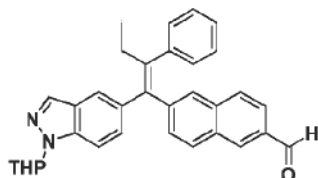
Los Compuestos 443 a 448 se prepararon siguiendo los procedimientos delineados para el Compuesto 442, o en algunos casos, el intermediario de acrilonitrilo se preparó siguiendo los Procedimientos Generales D y E.

Ejemplo 80: Preparación de ácido (E)-6-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-naftoico (Compuesto 449)



10

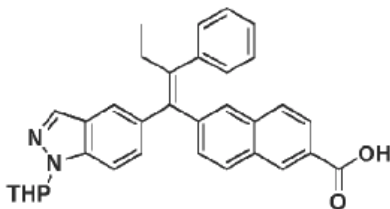
Etapa 1: (E)-6-(2-Fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)-2-naftaldehído



15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, yodobenceno, y ácido (6-formilnaftalen-2-il)borónico siguiendo el Procedimiento General C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97–7.69 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.22–7.07 (m, 6H), 5.87 (dd, 1H), 3.94–3.83 (m, 1H), 3.80–3.68 (m, 1H), 2.59–2.35 (m, 3H), 2.09–1.95 (m, 2H), 1.85–1.68 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 0.91 (t, 3H). LCMS: 403 [(M-THP+H) $^+$ H] $^+$.

Etapa 2: ácido (E)-6-(2-Fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)-2-naftoico

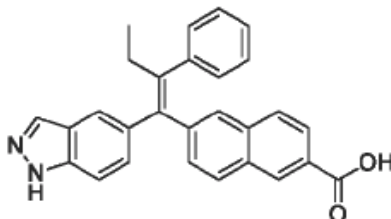


20

Se agregó permanganato de potasio (5 mL de 1.0 M de solución acuosa) a una solución de (E)-6-(2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)-2-naftaldehído (240 mg, 0.49 mmol) y acetona:H $_2$ O (2:1, 15 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h, se detuvo con un Na $_2$ SO $_3$ saturado, acidificado a pH 5 con solución de HCl acuosa 1.0 M, y luego se extrajo con 2 x EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y luego

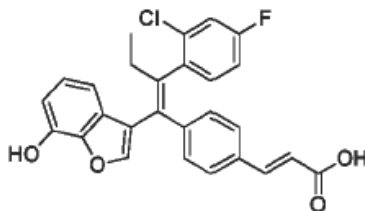
con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El material crudo se usó sin purificación adicional. LCMS: 419 $[(\text{MTHP} + \text{H})^+\text{H}]^+$.

Etapa 3: ácido (E)-6-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-naftoico



- 5 Se agregó ácido clorhídrico (1 mL, 2M en éter de etilo) a una solución de ácido (E)-6-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2Hpiran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)-2-naftoico (190 mg, 0.38 mmol) y EtOH (5 mL). La reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos, se concentró, y luego se redisolvió en THF:EtOH (1:1, 5 mL). Se agregó hidróxido de litio (90 mg, 3.8 mmol) en H_2O . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se acidificó a pH 3 con solución acuosa de HCl 1.0 M, y luego se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y luego con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El material crudo se purificó en una columna C-18 la en fase reversa eluido con 70-90% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (42 mg, 26%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 13.08 (br, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82-7.65 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21-7.06 (m, 7H), 2.49 (q, 2H), 0.93 (t, 3H); LCMS: 419 (M+H) $^+$.
- 10

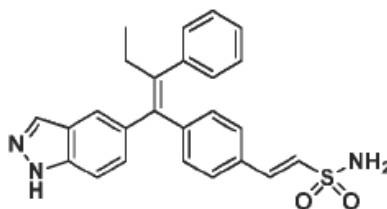
- 15 Ejemplo 81: Preparación de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-hidroxibenzofuran-3-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilico (Compuesto 450)*



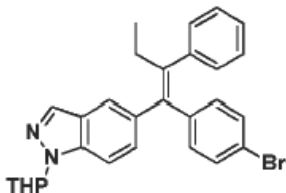
- 20 A una solución de 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-metoxibenzofuran-3-il)but-1-en-1-il)fenil) acrilato de (E)-Etilo (0.1 g, 0.2 mmol; intermediario en la preparación del Compuesto 164) en DCM (4 mL) a 0 °C, se agregó gota a gota BBr_3 (1 mL, 1M en DCM, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Al terminar, la reacción se detuvo con metanol (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se convirtió en el compuesto del título siguiendo el Procedimiento General G. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.31 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 7.20-7.13 (dt, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 2.45 (q, 2H), 0.89 (t, 3H). LCMS: 463 (M+H) $^+$.

El Compuesto 451 se preparó siguiendo el procedimiento delineado para el Compuesto 450.

- 25 Ejemplo 82: Preparación de (E)-2-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)etenosulfonamida (Compuesto 452)*

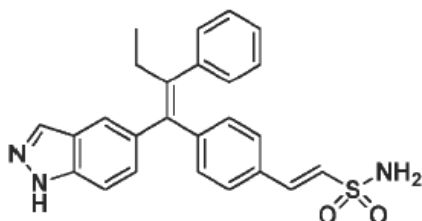


Etapa 1: (E)-5-(1-(4-Bromofenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



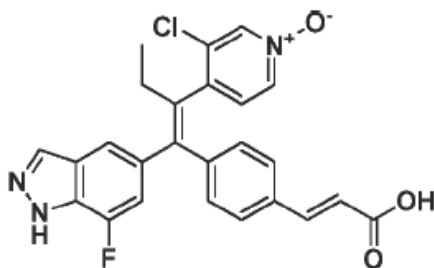
El compuesto del título se preparó a partir del Intermediario 3, yodobenceno, y ácido (4-bromofenil)borónico siguiendo el Procedimiento General C. LCMS: 403 [(M-THP+H)⁺H]⁺.

5 Etapa 2: (E)-2-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)etenosulfonamida



10 Una mezcla de (E)-5-(1-(4-bromofenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0.1 g, 0.25 mmol), etenosulfonamida (80 mg, 0.74 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (18 mg, 0.025 mmol), trietilamina (0.25 g, 2.5 mmol) en DMF (1.25 mL) se desgasificó con 3 ciclos de vacío/nitrógeno, se calentó a 100 °C durante la noche, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró para dar un residuo que se redisolvió en EtOH (2.5 mL). Se
15 agregó HCl (0.5 mL, 1.25 N HCl en etanol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, se diluyó con agua, y luego se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo. Este material crudo se purificó sobre una columna RP-C18 utilizando 30-100% de acetonitrilo en agua en presencia de 0.1% de TFA para producir el compuesto del título. LCMS: 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 83: Preparación de 4-((E)-1-(4-((E)-2-Carboxivinil)fenil)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-2-il)-3-cloropiridin-1-óxido (Compuesto 453)*



20 Una mezcla de ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-cloropiridin-4-il)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico (14.1 mg, 0.031 mmol, Compuesto 245), mCPBA (11 mg, 0.048 mmol), y diclorometano (0.5 mL) se agitó vigorosamente durante 15 h. Se agregaron material de partida adicional (20 mg, 0.045 mmol) y mCPBA (15 mg, 0.065 mmol) y se continuó la agitación durante 3 d. La reacción se concentró y luego se purificó por HPLC en fase reversa (CH₃CN, H₂O, TFA) para dar
25 4-((E)-1-(4-((E)-2-carboxivinil)fenil)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-2-il)-3-cloropiridin-1-óxido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.43 (d, 1H), 2.41 (q, 2H), 0.94 (t, 3H); LCMS: 464.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 84: Ensayo del Informador 3x ERE MCF-7

Las células MCF7 se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con 10% de FCS. Se realizaron ensayos transcripcionales mediante la siembra de 100 μ L de células a una densidad de 250,000 células/mL en placas de cultivo celular de 96 pozos en RPMI 1640 suplementado con 10% de suero despojado de carbón y se dejaron unir durante la noche. Las células fueron transfectadas transitoriamente utilizando lipofectina (Life Technologies) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se realizaron transfecciones triplicadas con 300 ng 3X ERE-TK-Luc (vector informador) 50 ng CMVpRL (vector de normalización) y 130 ng pCMX (ADN de relleno). Las células transfectadas se incubaron durante la noche y luego se trataron con ligando. Para los ensayos de agonistas de ER, los compuestos se diluyeron de manera seriada y 50 μ L del compuesto con RPMI más 17 β -estradiol suplementado con suero despojado de carbón se agregaron a las células. La concentración final de 17 β -estradiol utilizada en los ensayos de antagonistas fue de 0.1 nM. Después de 24 horas de incubación el medio se eliminó y las células se sometieron a lisis en 40 μ L de regulador de lisis (Tris fosfato 25 mM, CDTA 2 mM, Glicerol al 10%, Triton X-100 al 0.5%, DTT 2 mM). La actividad de luciferasa de luciérnaga se midió inmediatamente después de la adición de 40 μ L de regulador de luciferasa (tricina 20mM, EDTA 0.1 mM, 1.07 mM (MgCO₃)₄ Mg(OH)₂•5H₂O, MgSO₄ 2.67 mM, DTT 33.3 mM, Coenzima A 270 mM, luciferina 470 μ M, ATP 530 μ M). Se midió la luciferasa de Renilla después de la adición de 40 μ L de regulador de coelenterazina (NaCl 1.1 M, Na₂EDTA 2.2 mM, K₂PO₄ 0.22 M (pH 5.1), BSA 0.44 mg/mL, NaN₃ 1.3 mM, coelenterazina 1.43 μ M, pH final ajustado a 5.0).

Ejemplo 85: Ensayos de viabilidad de células de cáncer de seno

Las células MCF-7 se ajustaron a una concentración de 20,000 células por mL en RPMI que contenían FBS al 10% y HEPES 20 mM. 16 microlitros de la suspensión de células (320 células) se añadieron a cada pozo de una placa de 384 pozos, y las células se incubaron durante la noche para permitir que las células se adhirieran. El día siguiente, se agregó una dilución en serie semilogarítmica de once puntos de cada compuesto a las células en 16 μ L en una concentración final en el rango de 0.3–0.000003 μ M. Después de exponer el compuesto durante 5 días, se agregaron 16 μ L de CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) a las células. Se determinaron las unidades relativas de luminiscencia (RLUs) de cada pozo. CellTiter-Glo adicionado a 32 μ L de medio sin células se utilizó para obtener un valor de fondo: El porcentaje de viabilidad se determinó como sigue: muestra de RLU–fondo de RLU/células no tratadas– fondo de RLU) x 100= % de viabilidad

Efectos de viabilidad en líneas celulares de cáncer de seno de ER+, incluyendo BT474, CAM1, MDA-MB-361, ZR-75-1, T47D, se pueden perfilar en ensayos similares al Ejemplo 85

Ejemplo 86: ER- α de células de cáncer de seno en ensayo de células Western (ski)

Las células MCF-7 se ajustaron a una concentración de 200,000 células por mL in RPMI que contenían 10% de FBS despojado de carbón y HEPES 20 mM. 16 microlitros de la suspensión de células (3200 células) se agregaron a cada pozo de una placa de 384 pozos con poli-D-lisina, y las células se incubaron durante la noche para permitir que las células se adhirieran. El día siguiente, se agregó una dilución en serie semilogarítmica de once puntos de cada compuesto a las células en 16 μ L en una concentración final en el rango de 0.3–0.000003 μ M. En 4 o 24 horas posteriores a la adición del compuesto, las células se fijaron (formalina al 10% en PBS) durante 20 minutos. Las células fueron permeabilizadas en PBS 0.1% Triton y se bloquearon con regulador de bloqueo LICOR bloqueo (50 μ L/pozo, 90'). Los pozos se incubaron entonces durante la noche a 4°C con Ab monoclonal de conejo SP1 (Thermo Scientific) diluido 1:1000 en regulador de bloqueo LICOR/Tween-20 al 0.1%. Los pozos que se trataron con regulador de bloqueo con Tween pero sin anticuerpo se utilizaron como control de fondo. Los pozos se lavaron con Tween-20 al 0.1%/PBS y luego se incubaron en IRDye™ 800CW anticonejo de cabra (LICOR Inc.; 1:1000) y colorante de ADN DRAQ5 (1:2000 para 2 mM de reserva) diluido en regulador de bloqueo LICOR que contenía Tween-20 al 0.1% y SDS al 0.01% durante 60 minutos. Las células se lavaron (50 μ L – pozo, 5' cada uno) en Tween-20 al 0.1%/PBS. Las placas fueron escaneadas en un sistema de imágenes de infrarrojo LICOR Odyssey. Las intensidades integradas en el canal de 800 nm y el de canal de 700 nm se midieron para determinar los niveles de ER y de ADN respectivamente. Los niveles en porcentaje de ER fueron determinados como sigue: (intensidad integrada de la muestra de 800 nm/intensidad integrada de la muestra de 700 nm)/ (intensidad integrada de las células no tratadas de 800 nm/intensidad integrada de las células no tratadas de 700 nm) x 100 =% de los niveles de ER.

Los efectos sobre los niveles en estado de balance de ER- α en líneas celulares de cáncer de seno de ER+ adicional, incluyendo BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1, T47D, se pueden perfilar en ensayos similares al del Ejemplo 86.

Datos biológicos ilustrativos para compuestos representativos divulgados aquí se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 11.

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
1	A	+	A	++
2	A	++	A	++
3	A	++	A	++
4	A	++	A	++
5	B	++	B	++
6	A	++	A	++
7	A	++	A	++
8	B	++	A	++
9	A	++	A	++
10	B	++	A	++
11	A	++	A	++
12	A	++	A	++
13	A	++	A	++
14	A	++	A	++
15	A	++	A	++
16	A	++	A	++
17	A	++	A	++
18	A	++	A	++
19	A	++	A	++
20	A	++	A	++
21	A	++	A	++
22	A	++	A	++
23	A	++	A	++
24	A	++	A	++
25	B	++	B	++
26	A	++	A	++
27	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
28	B	++	B	++
29	A	++	A	++
30	A	++	A	++
31	A	++	A	++
32	A	++	A	++
33	A	++	A	++
34	A	++	A	++
35	A	++	A	++
36	A	++	A	++
37	A	++	A	++
38	A	++	A	++
39	A	++	A	++
40	A	++	A	++
41	A	++	A	++
42	A	++	A	++
43	A	++	A	++
44	A	++	A	++
45	A	++	A	++
46	A	++	A	++
47	A	++	A	++
48	A	++	A	++
49	B	++	B	++
50	A	++	A	++
51	B	++	B	++
52	B	++	B	++
53	A	++	A	++
54	A	++	A	++
55	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
56	B	++	A	++
57	A	++	A	++
58	A	++	A	++
59	B	+	B	++
60	A	++	A	++
61	A	++	A	++
62	B	++	B	++
63	A	++	A	++
64	A	++	A	++
65	A	++	A	++
66	A	++	A	++
67	B	++	B	++
68	B	++	B	++
69	A	++	A	++
70	A	++	A	++
71	A	++	A	++
72	A	++	A	++
73	A	++	A	++
74	A	++	A	++
75	B	++	B	++
76	A	++	A	++
77	A	++	A	++
78	A	++	A	++
79	A	++	A	++
80	A	++	A	++
81	B	++	B	++
82	A	++	A	++
83	B	++	B	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
84	A	++	A	++
85	A	++	A	++
86	A	++	A	++
87	A	++	A	++
88	B	++	B	++
89	A	++	A	++
90	B	++	B	++
91	A	++	A	++
92	A	++	A	++
93	A	++	A	++
94	A	++	A	++
95	A	++	A	++
96	A	++	A	++
97	A	++	B	++
98	A	++	A	++
99	A	++	A	++
100	B	++	B	++
101	B	++	B	++
102	B	+	B	++
103	B	++	B	++
104	B	++	B	++
105	B	++	B	++
106	A	++	A	++
107	B	++	B	++
108	A	++	A	++
109	A	++	A	++
110	A	++	A	++
111	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
112	A	++	A	++
113	A	++	A	++
114	A	++	A	++
115	A	++	A	++
116	A	++	A	++
117	A	++	A	++
118	B	++	B	++
119	A	++	A	++
120	A	++	A	++
121	A	++	A	++
122	B	++	B	++
123	B	++	A	++
124	B	+	B	++
125	B	++	B	++
126	B	++	A	++
127	B	+	B	+
128	B	++	B	++
129	B	++	A	++
130	B	++	B	++
131	B	++	B	++
131	B	+	B	+
133	B	++	B	++
134	B	+	B	+
135	A	+	B	++
136	B	+	B	++
137	B	+	B	++
138	B	+	B	++
139	B	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
140	B	++	A	++
141	A	++	A	++
142	A	++	A	++
143	B	++	B	++
144	B	++	B	++
145	B	++	B	++
146	B	++	B	++
147	A	++	A	++
148	B	++	B	++
149	B	+	B	++
150	B	+	B	++
151	A	++	A	++
152	B	+	B	++
153	A	++	A	++
154	A	++	A	++
155	A	++	A	++
156	B	++	B	++
157	A	++	A	++
158	A	++	A	++
159	B	++	B	++
160	A	++	A	++
161	A	++	A	++
162	A	++	A	++
163	A	++	A	++
164	A	++	A	++
165	A	++	A	++
166	A	++	A	++
167	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
168	B	++	B	++
169	A	++	A	++
170	A	++	A	++
171	A	+	A	++
172	A	+	B	++
173	A	+		
174	A	+		
175	A	+	A	++
176	A	++	A	++
177	A	++	A	++
178	A	++	A	++
179	A	++	A	++
180	A	++	A	++
181	B	++	A	++
182	B	++	A	++
183	A	++	A	++
184	A	++	A	++
185	B	++	A	++
186	B	+	B	++
187	A	++	A	++
188	A	++	A	++
189	B	++	B	++
190	B	++	B	++
191	A	++	A	++
192	B	++	B	++
193	A	+	B	++
194	A	+	A	++
195	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
196	A	+	A	++
197	A	++	A	++
198	A	++	A	++
199	A	++	A	++
200	A	++	A	++
201	A	++	A	++
202	A	++	A	++
203	A	++	A	++
204	A	++	A	++
205	A	++	A	++
206	A	++	A	++
207	A	++	A	++
208	B	+	B	++
209	A	++	A	++
210	A	++	A	++
211	A	++	A	++
212	B	++	B	++
213	B	+	B	++
214	A	++	A	++
215	A	++	A	++
216	A	++	A	++
217	B	++	B	++
218	B	++	B	++
219	B	++	B	++
220	B	+	B	+
221	B	+	B	+
222	A	++	A	++
223	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
224	A	++	A	++
225	B	++	B	++
226	A	++	A	++
227	A	++	A	++
228	B	+	B	+
229	B	++	B	++
230	A	++	A	++
231	A	++	A	++
232	A	++	A	++
233	A	++	A	++
234	A	++	A	++
235	A	++	A	++
236	A	++	A	++
237	A	++	A	++
238	B	++	B	++
239	A	++	A	++
240	A	++	A	++
241	A	++	A	++
242	A	++	A	++
243	B	+	B	++
244	A	++	A	++
245	A	++	A	++
246	B	+	B	++
247	A	++	A	++
248	A	++	A	++
249	B	++	A	++
250	A	++	A	++
251	B	++	B	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
252	B	++	A	++
253	A	++	A	++
254	A	++	A	++
255	A	++	A	++
256	A	++	A	++
257	A	++	A	++
258	B	++	A	++
259	A	++	A	++
260	B	+	B	+
261	A	++	A	++
262	B	++	B	++
263	A	++	A	++
264	B	++	B	++
265	B	++	B	++
266	A	++	A	++
267	A	++	A	++
268	B	++	A	++
269	A	++	A	++
270	B	++	B	++
271	A	++	A	++
272	A	++	A	++
273	A	++	A	++
274	A	++	A	++
275	A	++	A	++
276	A	++	A	++
277	A	++	A	++
278	A	++	A	++
279	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
280	A	++	A	++
281	B	++	A	++
282	A	++	A	++
283	A	++	A	++
284	A	++	A	++
285	A	++	A	++
286	A	++	A	++
287	A	++	A	++
288	B	++	A	++
289	B	++	A	++
290	A	++	A	++
291	A	++	A	++
292	A	++	A	++
293	A	++	A	++
294	A	++	A	++
295	A	++	A	++
296	A	++	A	++
297	A	++	A	++
298	A	++	A	++
299	B	++	A	++
300	B	++	A	++
301	B	++	A	++
302	A	++	A	++
303	B	++	B	++
304	A	++	A	++
305	A	++	A	++
306	A	++	A	++
307	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
308	A	++	A	++
309	A	++	A	++
310	A	++	A	++
311	A	++	A	++
312	A	++	A	++
313	A	++	A	++
314	A	++	A	++
315	A	++	A	++
316	A	++	A	++
317	A	++	A	++
318	B	++	A	++
319	A	++	A	++
320	A	++	A	++
321	A	++	A	++
322	A	++	A	++
323	B	++	A	++
324	A	++	A	++
325	B	++	A	++
326	A	++	A	++
327	B	+	B	+
328	B	+	B	+
329	A	++	A	++
330	A	++	A	++
331	A	++	A	++
332	B	++	B	++
333	A	++	A	++
334	B	+	A	++
335	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
336	B	++	A	++
337	A	++	A	++
338	B	++	A	++
339	A	++	A	++
340	A	++	A	++
341	A	++	A	++
342	A	++	A	++
343	B	++	B	++
344	B	++	A	++
345	A	++	A	++
346	A	++	A	++
347	B	+	B	+
348	B	+	B	+
349	A	++	A	++
350	B	++	A	++
351	B	+	B	++
352	B	+	B	++
353	B	+	B	++
354	B	+	B	++
355	A	++	A	++
356	B	++	A	++
357	B	++	B	++
358	A	++	A	++
359	A	++	A	++
360	B	++	B	++
361	A	++	A	++
362	A	++	A	++
363	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
364	A	++	A	++
365	A	++	A	++
366	A	++	A	++
367	A	++	A	++
368	A	++	A	++
369	B	++	A	++
370	A	++	A	++
371	A	++	A	++
372	B	++	A	++
373	A	++	A	++
374	B	++	B	++
375	A	++	A	++
376	A	++	A	++
377	A	++	A	++
378	A	++	A	++
379	A	++	A	++
380	B	++	A	++
381	A	++	A	++
382	A	++	A	++
383	B	++	B	++
384	B	++	B	++
385	B	++	A	++
386	B	++	A	++
387	B	++	A	++
388	B	++	A	++
389	B	++	A	++
390	A	++	A	++
391	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
392	A	++	A	++
393	A	++	A	++
394	B	++	A	++
395	B	++	A	++
396	B	++	B	++
397	A	++	A	++
398	A	++	A	++
399	A	++	A	++
400	A	++	A	++
401	B	++	A	++
402	A	++	A	++
403	A	++	A	++
404	A	++	A	++
405	A	++	A	++
406	A	++	A	++
407				
408	A	++	A	++
409	A	++	A	++
410	A	++	A	++
411	A	++	A	++
412	A	++	A	++
413	A	++	A	++
414	A	++	A	++
415	A	++	A	++
416	A	++	A	++
417	A	++	A	++
418	A	++	A	++
419	A	++	A	++

ES 2 535 155 T3

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
420	A	++	A	++
421	A	++	A	++
422	A	++	A	++
423	A	++	A	++
424	B	++	A	++
425	A	++	A	++
426	A	++	A	++
427	A	++	A	++
428	A	++	A	++
429	A	++	A	++
430	A	++	A	++
431	A	++	A	++
432	A	++	A	++
433	A	++	A	++
434	A	++	A	++
435	A	++	A	++
436	A	++	A	++
437	A	++	A	++
438	A	++	A	++
439	A	++	A	++
440	A	+	A	++
441	A	+	A	++
442	A	++	A	++
443	A	++	A	++
444	B	++	A	++
445	A	++	A	++
446	A	++	A	++
447	A	++	A	++

Compuesto	Ensayo de viabilidad de MCF7		ER- α en ensayo Western de células (SP1)	
	IC ₅₀	Respuesta máxima	IC ₅₀	Respuesta máxima
448	A	++	A	++
449	A	++	A	++
450	A	++	A	++
451	A	++	A	++
452	A	++	A	++
453	B	++	B	++

A = IC₅₀ individual \leq 100 nM; B = IC₅₀ individual > 100 nM;
 + = un valor % individual < 40%; ++ = un valor % individual \geq 40%

Ejemplo 87: Ensayo de fosfatasa alcalina en células uterinas de Ishikawa

5 Células subcufuentes de Ishikawa en un T225 se incuban 24 horas en un medio basal libre de estrógeno (EFBM) que
 10 consiste de medio basal DMEM:F-12 de Ham 50:50 libre de rojo de fenol que contiene 5% de FBS tratado con Carbón
 Dextrano y HEPES 20 mM. Las células se sembraron el día siguiente en EFBM en placas claras de 384 pozos a una
 15 concentración de 2.5×10^5 células por mL, 16 μ L por pozo (4000 células por pozo). Se lleva a cabo una dilución
 semilogarítmico de 12 puntos de cada compuesto en DMSO y subsecuentemente se diluye en EFBM. Inmediatamente
 después de sembrar las células se agrega un volumen igual de compuesto en EFBM, y las células se incuban durante 3
 días. Las células se fijan con formalina al 5%, y se enjuagan con PBS. Se agrega sustrato de fosfatasa alcalina 4-Nitrofenil
 fosfato hexahidrato de sal disodio a una solución que contiene MgCl₂ 2 mM, dietanolamina 1 M, y se ajustó a pH 9.0. La
 solución de sustrato se agrega a los cultivos celulares (16 μ L por pozo), y el OD₄₀₅ es medido en un espectrofotómetro de
 placas de paredes múltiples cuando la densidad óptica a longitud de onda de 405 nm de las células tratadas con 17 β -
 estradiol en el rango de concentración de 1–30 nM alcanza 1.0 a 1.2 unidades de absorbancia. Las células tratadas con
 DMSO solo sirven como un control de fondo. El porcentaje de actividad en muestras con susrtacción de fondo se mide de la
 siguiente manera: % de actividad= muestra OD₄₀₅/DO₄₀₅ máxima de las células tratadas con 17 β -estradiol x 100.

Ejemplo 88: Ensayos de viabilidad celular de cáncer de ovario

20 Se ajustaron las células BG-1, se ajustaron a una concentración de 20,000 células por mL en RPMI que contenían FBS al
 10% y HEPES 20 mM. Se agregaron 16 microlitros de la suspensión de células (320 células) a cada pozo de una placa de
 384 pozos, y las células se incubaron durante la noche para permitir que las células se adhieran. El día siguiente, se
 25 agregó una dilución en serie semilogarítmica de once puntos de cada compuesto a las células en 16 μ L a una concentración
 final en el rango de 0.3–.000003 μ M. Después de exponer el compuesto durante 5 días, se agregaron 16 μ L de CellTiter-
 Glo (Promega, Madison WI): Se determinaron las unidades relativas de luminiscencia (RLUs) de cada pozo. Se utilizó
 CellTiter-Glo agregado a 32 μ L de medio sin células para obtener un valor de fondo. El porcentaje de viabilidad de cada
 muestra se determinó como sigue: (muestra de RLU- fondo de RLU/células no tratadas RLU- fondo de RLU) x 100 =% de
 viabilidad.

Los efectos de viabilidad en líneas celulares de cáncer de ovario de ER+ adicional, incluyendo A1847, SKOV3, SW626,
 A2780, se pueden perfilar en ensayos similares al ejemplo 88.

Ejemplo 89: ER- α de células de cáncer de ovario en ensayo celular Western

30 Las células BG-1 se ajustaron a una concentración de 200,000 células por mL en RPMI que contenía 10% de FBS
 despojado de carbón y HEPES 20 mM. Se agregaron 16 microlitros de la suspensión de células (3200 células) a cada pozo
 de una placa de poli-D-lisina de 384 pozos, y las células se incubaron durante la noche para permitir que las células se
 adhieran. El día siguiente, se agregó una dilución en serie semilogarítmica de once puntos de cada compuesto a las
 células en 16 μ L en una concentración final en el rango de 0.3–0.000003 μ M. En 4 o 24 horas posteriores a la adición del
 compuesto, las células se fijaron (formalina al 10% en PBS) durante 20 minutos. Las células fueron permeabilizadas en PBS

0.1% Triton y se bloquearon con regulador de bloqueo LICOR (50 μ L/pozo, 90'). Los pozos se incubaron entonces durante la noche a 4 °C con ER¹D5 (Santa Cruz Biotechnology) diluido 1:100 en regulador de bloqueo LICOR/0.1% Tween-20. Los pozos que se trataron con regulador de bloqueo con Tween pero sin anticuerpo se utilizaron como control de fondo. Los pozos se lavaron con 0,1% de Tween-20/PBS y luego se incubaron en IRDyc™ 800CW anti ratón de cabra (LICOR Inc.; 1:1000) y colorante de ADN DRAQ5 (1:2000 para 2 mM de reserva) diluido en regulador de bloqueo LICOR que contiene 0.1% de Tween-20 y 0.01% de SDS durante 60 minutos. Las células se lavaron (50 μ L/pozo, 5' cada uno) en 0.1% de Tween-20/PBS. Las placas fueron escaneadas en un sistema de imágenes de infrarrojo LICOR Odyssey. Se midieron las intensidades integradas en el canal de 800 nm y el canal 700 nm para determinar los niveles de ER y de ADN respectivamente. Los niveles en porcentaje de ER fueron determinados como sigue: (Intensidad integrada de la muestra de 800 nm/intensidad integrada de la muestra de 700 nm)/ (intensidad integrada de las células no tratadas de 800 nm/intensidad integrada de las células no tratadas de 700 nm) x 100 = % de los niveles de ER.

Los efectos sobre los niveles en estado de balance de ER- α en líneas celulares de cáncer de ovario de ER+ adicional, incluyendo A1847, SKOV3, SW626, A2780, se pueden perfilar en ensayos similares al ejemplo 89.

Otras líneas celulares de cáncer contempladas para probar compuestos descritos aquí incluyen: líneas de células endometriales de ER-positivo (Ishikawa, ECC1, HEC-1, EnCa-101) y líneas celulares cervicales de ER-positivo (Caski, HeLa, SiHa).

Ejemplo 90: Modelo de cáncer de seno; Ensayo de xenoinjerto (MCF-7)

Se implantaron de manera subcutánea pellas que se liberan con el tiempo que contenían 0.72 mg de 17- β Estradiol en ratones nu/nu. Las células MCF-7 fueron cultivadas en RPMI que contenía FBS al 10% en CO₂ al 5%, 37 °C. Las células se centrifugaron y se resuspendieron en RPMI al 50% (libre de suero) y Matrigel al 50% en 1x10⁷ células/mL. Las células MCF-7 fueron inyectadas por vía subcutánea (100 μ L/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de las pellas. El volumen del tumor (longitud x anchura²/2) se monitorizó quincenalmente. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de ~200 mm³, los animales fueron asignados al azar y se comenzó el tratamiento. Los animales se trataron con Vehículo o Compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se controlaron quincenalmente durante todo el estudio. A la conclusión del período de tratamiento, se tomaron muestras de plasma y tumorales para los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

Ejemplo 91: Modelo de cáncer de seno; Ensayo de xenoinjerto (derivado de MCF-7)

Ratones hembra nu/nu (con pellas suplementarias de 17- β Estradiol; 0.72 mg; 60 días de liberación lenta) que portan tumores MCF-7 (volumen promedio del tumor 200 mm³) fueron tratados con Tamoxifeno (citrate) por sonda oral. El volumen del tumor (longitud x anchura²/2) y el peso corporal se monitorizaron dos veces por semana. Después de una respuesta anti-tumoral significativa en la que el volumen del tumor se mantuvo estático, el crecimiento evidente del tumor se observó por primera vez en aproximadamente 100 días de tratamiento. A los 120 días de tratamiento, se incrementó la dosis de Tamoxifeno. Tumores de rápido crecimiento se consideraron resistentes al tamoxifeno y fueron seleccionados para el paso in vivo en nuevos animales anfitriones. Fragmentos de tumor (~100 mm³/animal) de los tumores resistentes al tamoxifeno se implantaron subcutáneamente en el flanco derecho del ratón hembra nu/nu (con pellas de 17- β Estradiol (0.72 mg, 60 días de liberación lenta)). Los tumores pasados se mantuvieron bajo selección constante de Tamoxifeno, y el volumen del tumor (longitud x anchura²/2) se monitorizó semanalmente. Cuando el volumen del tumor alcanzó ~150-250 mm³, los animales fueron asignados al azar a grupos de tratamiento (volumen promedio del tumor 200 mm³) y se terminó el tratamiento con tamoxifeno (excepto por un brazo de control de tamoxifeno). Los animales se trataron con Vehículo o Compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se monitorizaron dos veces por semana durante la duración del estudio. A la conclusión del período de tratamiento; se tomaron muestras de plasma y tumorales para los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

Ejemplo 92: Modelo de cáncer de ovario: Ensayo de xenoinjerto (BG-1)

Se implantaron de manera subcutánea pellas (0.72 mg de 17- β Estradiol/60 días) que se liberan con el tiempo en ratones hembra nu/nu. Se cultivaron células BG-1 en DMEM F-12 de Ham 50/50 que contenía FBS al 10%, piruvato de Sodio 10 mM, aminoácidos no esenciales 10 mM en CO₂ al 5%, 37 °C. Las células se centrifugaron y se resuspendieron en 50% de DMEM F12 de Ham (libre de suero) y Matrigel al 50% en 5x10⁷ células/mL. Las células BG-1 fueron inyectados por vía subcutánea (100 μ L/animal) en el flanco derecho de 2-3 días después de la implantación de pellas. El volumen del tumor (longitud x anchura²/2) se monitorizó quincenalmente. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de ~250 mm³, los animales fueron asignados al azar y se comenzó el tratamiento. Los animales se trataron con Vehículo o Compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se monitorizaron quincenalmente durante todo el estudio. A la conclusión del período de tratamiento; se tomaron muestras de plasma y tumorales para los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

Ejemplo 93: Peso húmedo uterino inmaduro – Modo antagonista

5 Ratas hembra CD-IGS inmaduras (21 días de edad a la llegada) fueron tratadas durante tres días. Los animales se dosificaron diariamente durante tres días. Se administró oralmente el vehículo o compuesto de prueba mediante sonda seguido 15 minutos más tarde por una dosis oral de 0.1 mg/kg de Etinil Estradiol. En el cuarto día 24 horas después de la dosis, se recolectó el plasma para el análisis farmacocinético. Inmediatamente después de la recolección de plasma, los animales fueron sometidos a eutanasia y se extrajo el útero y se pesaron.

Ejemplo 94: Peso húmedo uterino inmaduro – Modo agonista

10 Ratas hembra CD-IGS inmaduras (21 días de edad a la llegada) fueron tratadas durante tres días. Los animales se dosificaron diariamente durante tres días. Se administró oralmente el vehículo o compuesto de prueba mediante sonda seguido 15 minutos más tarde por una segunda dosis oral del vehículo. En el cuarto día 24 horas después de la dosis, se recolectó el plasma para el análisis farmacocinético. Inmediatamente después de la recolección de plasma, los animales fueron sometidos a eutanasia y se extrajo el útero y se pesaron.

Ejemplo 95: Ensayo clínico de cáncer de seno

15 Propósito: Los propósitos de este estudio son evaluar la eficacia de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tratamiento de primera o de segunda línea del cáncer de seno metastásico positivo de receptor de estrógeno (ER), recolectar información sobre cualquier efecto colateral que el compuesto puede causar, y evaluar las propiedades farmacocinéticas del compuesto.

Intervención: Se administra a los pacientes 1–50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día o dos veces al día.

20 Medidas de resultado: Medidas de resultado primarias: respuesta del tumor y/o control de la enfermedad

Medidas de resultado secundarias: (a) efectos colaterales; (b) propiedades farmacocinéticas; (c) proporción de pacientes que tienen respuesta completa o parcial o enfermedad estable en puntos de tiempo definidos; (d) tiempo para la progresión y la supervivencia global; y (e) biomarcadores predictivos de la respuesta clínica.

25 Descripción detallada: Los pacientes recibirán un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vía oral una vez o dos veces al día. Antes de cada ciclo de dosificación, se realizará un examen físico, análisis de sangre y una evaluación de cualquier efecto colateral. Cada 12 semanas se reevaluará el cáncer del paciente, bien sea con un escáner de CT o una MRI para determinar si el tratamiento está funcionando. La participación en este estudio durará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptables.

Elegibilidad: Sujetos femeninos de 18 años de edad o mayores.

30 Criterios de inclusión: Diagnóstico confirmado histológico o citológico de cáncer de seno invasivo, enfermedad en etapa IV; al menos una lesión objetivo medible tal como se define por RECIST que no ha sido tratada previamente con terapia local; estado posmenopáusico; Cáncer de seno positivo a ER; cáncer de seno HER2–negativo; hasta una terapia hormonal previa para la enfermedad avanzada o metastásica; Estado de desempeño de ECOG 0–1; expectativa de vida > 12 semanas; adecuada función del hígado y la médula ósea: AST <2.5 x ULN; bilirrubina < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ul; recuento de plaquetas > 100,000/ul; PT y PTT normal; al menos 2 semanas después de la radiación anterior y recuperado de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

40 Criterios de exclusión: Cáncer de seno HER2–positivo; régimen de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica; historia de, o presencia de metástasis en el cerebro; tratamiento concurrente con fármaco en investigación; trasplante anterior de médula ósea o de células madre; historia de otra malignidad en los últimos 5 años, sin incluir el carcinoma tratado de forma curativa in situ de la cervix o cáncer de la piel no melanoma; infección no controlada; sangrado activo o historia de sangrado con requerimiento de transfusión; enfermedad cardíaca activa; enfermedad médica o psiquiátrica grave.

Ejemplo 96: Ensayo clínico de carcinoma endometrial

45 Propósito: Los propósitos de este estudio son evaluar la eficacia de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de carcinoma endometrial avanzado o metastásico, recolectar información sobre cualquier efecto colateral que el compuesto puede causar, y evaluar las propiedades farmacocinéticas del compuesto.

Intervención: Se administra a los pacientes 1–50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día o dos veces al día.

Medidas del resultado: Medidas de resultado primarias: Respuesta del tumor y/o control de la enfermedad

5 Medidas de resultado secundarias: (a) efectos colaterales; (b) propiedades farmacocinéticas; (c) proporción de pacientes que tienen respuesta completa o parcial o enfermedad estable en puntos de tiempo definidos; (d) tiempo para la progresión y la supervivencia global; y (e) biomarcadores predictivos de la respuesta clínica.

10 **Descripción detallada:** Los pacientes recibirán un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vía oral una vez o dos veces al día. Antes de cada ciclo de dosificación, se realizará un examen físico, análisis de sangre y una evaluación de cualquier efecto colateral. Cada 12 semanas se reevaluará el cáncer del paciente, bien sea con un escáner de CT o MRI para determinar si el tratamiento está funcionando. La participación en este estudio durará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Elegibilidad: Sujetos femeninos de 18 años de edad o mayores.

15 **Criterios de inclusión:** Diagnóstico confirmado histológico o citológico de cáncer de carcinoma endometrial avanzado o metastásico; al menos una lesión objetivo medible tal como se define por RECIST que no ha sido tratada previamente con terapia local; carcinoma endometrial positivo al receptor de la hormona; estado de desempeño de ECOG 0–1; expectativa de vida > 12 semanas; función adecuada del hígado y la médula ósea: AST <2.5 x ULN; Bilirrubina < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ul; recuento de plaquetas > 100,000/ul; PT y PTT normal; al menos 2 semanas después de la radiación anterior y recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

20 **Criterios de exclusión:** Historia de, o presencia de metástasis cerebrales; tratamiento concurrente con fármaco en investigación; trasplante anterior de médula ósea o de células madre; historia de otra malignidad en los últimos 5 años, sin incluir el carcinoma tratado de forma curativa in situ de cérvix o cáncer de piel no melanoma; infección no controlada; sangrado activo o historia de sangrado que requiere transfusión; enfermedad cardíaca activa; enfermedad médica o psiquiátrica grave.

Ejemplo 97: Ensayo clínico de cáncer de ovario

25 **Propósito:** Los propósitos de este estudio son evaluar la eficacia de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, recolectar información sobre cualquier efecto colateral que el compuesto puede causar, y evaluar las propiedades farmacocinéticas del compuesto.

Intervención: Se administra a los pacientes 1–50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día o dos veces al día.

30 **Medidas del resultado:** Medidas de resultado primarias: Respuesta del tumor y/o control de la enfermedad. Medidas de resultado secundarias: (a) efectos colaterales; (b) propiedades farmacocinéticas; (c) proporción de pacientes que tienen respuesta completa o parcial o enfermedad estable en puntos de tiempo definidos; (d) tiempo para la progresión y la supervivencia global; y (e) biomarcadores predictivos de la respuesta clínica.

35 **Descripción detallada:** Los pacientes recibirán un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vía oral una vez o dos veces al día. Antes de cada ciclo de dosificación, se realizará un examen físico, análisis de sangre (incluyendo marcadores tumorales, por ejemplo, CA–125) y una evaluación de cualquier efecto colateral. Cada 12 semanas se reevaluará el cáncer del paciente, bien sea con un escáner de CT o MRI para determinar si el tratamiento está funcionando. La participación en este estudio durará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptables.

Elegibilidad: Sujetos femeninos de 18 años de edad o mayores.

40 **Criterios de inclusión:** Diagnóstico confirmado histológico o citológico de cáncer de ovario avanzado o; al menos una lesión objetivo medible tal como se define por RECIST que no ha sido tratada previamente con terapia local; cáncer de ovario positivo a ER; estado de desempeño de ECOG 0–1; expectativa de vida > 12 semanas; función adecuada del hígado y la médula ósea: AST <2.5 x ULN; Bilirrubina < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ul; recuento de plaquetas > 100,000/ul; PT y PTT normal; al menos 2 semanas después de la radiación anterior y recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

45 **Criterios de exclusión:** Historia de, o presencia de metástasis cerebrales; tratamiento concurrente con fármaco en investigación; trasplante anterior de médula ósea o de células madre; historia de otra malignidad en los últimos 5 años, sin incluir el carcinoma tratado de forma curativa in situ de la cérvix o cáncer de la piel no melanoma; infección no controlada;

sangrado activo o historia de sangrado que requiere transfusión; enfermedad cardíaca activa; enfermedad médica o psiquiátrica grave.

Ejemplo 98: Ensayo clínico de NSCLC positivo a ER

5 Propósito: Los propósitos de este estudio son evaluar la eficacia de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente individual o en combinación en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) positivo al receptor de estrógeno (ER) avanzado o metastásico, recolectar información sobre cualquier efecto colateral que el compuesto puede causar como un agente individual o en combinación, y evaluar las propiedades farmacocinéticas del compuesto como un agente individual o en combinación.

10 Intervención: Se administra a los pacientes 1–50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día o dos veces al día como un agente individual o en combinación.

Medidas del resultado: Medidas de resultado primarias: Respuesta del tumor y/o control de la enfermedad. Medidas de resultado secundarias: (a) efectos colaterales; (b) propiedades farmacocinéticas; (c) proporción de pacientes que tienen respuesta completa o parcial o enfermedad estable en puntos de tiempo definidos; (d) tiempo para la progresión y la supervivencia global; y (e) biomarcadores predictivos de la respuesta clínica.

15 Descripción detallada: Los pacientes recibirán un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vía oral una vez o dos veces al día como un agente individual o en combinación. Antes de cada ciclo de dosificación, se realizará un examen físico, análisis de sangre y una evaluación de cualquier efecto colateral. Cada 12 semanas se reevaluará el cáncer del paciente, bien sea con un escáner de CT o MRI para determinar si el tratamiento está funcionando. La participación en este estudio durará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

20 Elegibilidad: Sujetos masculinos y femeninos de 18 años de edad o mayores.

25 Criterios de inclusión: Diagnóstico confirmado histológico o citológico de NSCLC positivo a ER; al menos una lesión objetivo medible tal como se define por RECIST que no ha sido tratada previamente con terapia local; estado de desempeño de ECOG 0–1; expectativa de vida > 12 semanas; función adecuada del hígado y la médula ósea: AST <2.5 x ULN; Bilirrubina < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ul; recuento de plaquetas > 100,000/ul; PT y PTT normal; al menos 2 semanas después de la radiación anterior y recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

30 Criterios de exclusión: Historia de, o presencia de metástasis cerebrales; tratamiento concurrente con fármaco en investigación; trasplante anterior de médula ósea o de células madre; historia de otra malignidad en los últimos 5 años, sin incluir el carcinoma tratado de forma curativa in situ de la cervix o cáncer de la piel no melanoma; infección no controlada; sangrado activo o historia de sangrado que requiere transfusión; enfermedad cardíaca activa; enfermedad médica o psiquiátrica grave.

Ejemplo 99: Ensayo clínico de la endometriosis

35 Propósito: Los propósitos de este estudio son evaluar la eficacia de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente individual o en combinación en el tratamiento de pacientes con endometriosis sintomática/severa, recolectar información sobre cualquier efecto colateral que el compuesto puede causar como un agente individual o en combinación, y evaluar las propiedades farmacocinéticas del compuesto como un agente individual o en combinación.

Intervención: Se administra a los pacientes 1–50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día o dos veces al día como un agente individual o en combinación.

40 Medidas del resultado: Las medidas de resultado de este estudio son la mejora los síntomas y/o el alivio del dolor y el encogimiento del tejido endometrial.

Descripción detallada: Los pacientes recibirán un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vía oral una vez o dos veces al día como un agente individual o en combinación. Antes de cada ciclo de dosificación, se realizará un examen físico, análisis de sangre y una evaluación de cualquier efecto colateral.

Elegibilidad: Sujetos femeninos de 18 años de edad o mayores.

45 Criterios de inclusión: Diagnóstico de endometriosis sintomático; estado pre o perimenopáusicos; estado de desempeño de ECOG 0–1; función adecuada del hígado y la médula ósea: AST <2.5 x ULN; Bilirrubina < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ul;

recuento de plaquetas > 100,000/ul; PT y PTT normal; al menos 2 semanas después de la radiación anterior y recuperado de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

5 Criterios de exclusión: Embarazo o lactancia, historia de, otra malignidad en los últimos 5 años, sin incluir el carcinoma tratado de forma curativa in situ de la cervix o cáncer de la piel no melanoma; tratamiento concurrente con fármaco en investigación; infección no controlada; enfermedad cardiaca activa; enfermedad médica o psiquiátrica grave.

Ejemplo 100: Ensayo clínico de leiomioma uterino

10 Propósito: Los propósitos de este estudio son evaluar la eficacia de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente individual o en combinación en el tratamiento de pacientes con leiomioma uterino sintomático, recolectar información sobre cualquier efecto colateral que el compuesto puede causar como un agente individual o en combinación, y evaluar las propiedades farmacocinéticas del compuesto como un agente individual o en combinación.

Intervención: Se administra a los pacientes 1–50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día o dos veces al día como un agente individual o en combinación.

15 Medidas del resultado: Las medidas de resultado de este estudio son la mejora los síntomas y/o el alivio del dolor y el encogimiento de los leiomiomas.

Descripción detallada: Los pacientes recibirán un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vía oral una vez o dos veces al día como un agente individual o en combinación. Antes de cada ciclo de dosificación, se realizará un examen físico, análisis de sangre y una evaluación de cualquier efecto colateral.

Elegibilidad: Sujetos femeninos de 18 años de edad o mayores.

20 Criterios de inclusión: Diagnóstico de leiomioma uterino; estado pre o perimenopáusicos; estado de desempeño de ECOG 0–1; función adecuada del hígado y la médula ósea: AST < 2.5 x ULN; Bilirrubina < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ul; recuento de plaquetas > 100,000/ul; PT y PTT normal; al menos 2 semanas después de cirugía anterior o toxicidad relacionada con el tratamiento.

25 Criterios de exclusión: Embarazo o lactancia, historia de otra malignidad en los últimos 5 años, sin incluir el carcinoma tratado de forma curativa in situ de la cervix o cáncer de la piel no melanoma; tratamiento concurrente con fármaco en investigación; infección no controlada; enfermedad cardiaca activa; enfermedad médica o psiquiátrica grave.

Ejemplo 101: Composición farmacéutica parenteral

30 Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección (subcutánea, intravenosa), se disuelven 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de Fórmulas (I) en agua estéril y luego se mezclan con 10 mL de 0.9% de solución salina estéril. La mezcla se incorpora en una forma de unidad de dosificación adecuada para administración por inyección

35 En otra realización, los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable: 1.2 g de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 2.0 mL de solución reguladora de acetato de sodio (0.4 M), HCl (1 N) o NaOH (1 M) (q.s. a pH adecuado), agua (destilada, estéril) (q.s. a 20 mL). Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se agitan si es necesario, con un ligero calentamiento si es necesario. Se agrega entonces una cantidad suficiente de agua.

Ejemplo 102: Solución oral

40 Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se prepara una solución acuosa de propilen glicol al 20%. A esto se añade una cantidad suficiente de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para proveer una solución de 20 mg/mL.

Ejemplo 103: Cápsula oral

Para preparar una composición farmacéutica para la administración oral, se mezclan 100–500 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para administración oral.

En otra realización, se colocan 100–500 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cápsula de tamaño 4, o cápsula de tamaño 1 (hipromelosa o gelatina dura) y la cápsula es cerrada.

Ejemplo 104: Tableta oral

5 Una tableta se prepara mezclando 48% en peso de un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, y 2% en peso de estearato de magnesio. Las tabletas se preparan mediante compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 250–500 mg.

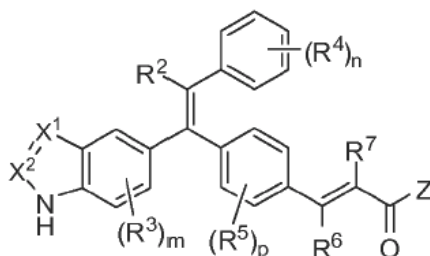
Ejemplo 105: Composición de gel tópico

10 Para preparar una composición farmacéutica tópica en gel, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se mezcla con hidroxipropil celulosa, propilen glicol, miristato de isopropilo y alcohol USP purificado. La mezcla de gel resultante se incorpora entonces en contenedores, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

15 Los ejemplos y realizaciones descritos aquí son para propósitos ilustrativos solamente y diversas modificaciones o cambios sugeridos por los expertos en la técnica han de ser incluidos dentro del espíritu y previsión de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones anexas.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (XII):



Fórmula (XII)

en donde,

- 5 X^1 es CH, CR^3 o N;
 X^2 es N, CH, o CR^3 ;
 Z es $-OH$ o $-OR^{10}$;
 R^2 es C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 fluoroalquilo, C_1-C_4 deuteroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o $-C_1-C_4$ alquileo-W;
 W es hidroxilo, halógeno, CN, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, y C_3-C_6 cicloalquilo;
- 10 cada R^3 es independientemente halógeno, C_1-C_4 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo;
 cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 fluoroalquilo, o C_1-C_4 heteroalquilo;
 cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 fluoroalquilo, o C_1-C_4 heteroalquilo;
 R^6 es H, C_1-C_4 alquilo, o halógeno;
 R^7 es H, C_1-C_4 alquilo, o halógeno;
- 15 R^9 es H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 fluoroalquilo, o C_3-C_6 cicloalquilo;
 R^{10} es C_1-C_6 alquilo;
 m es 0, 1, o 2;
 n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
 p es 0, 1, o 2;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en donde:
- Z es $-OH$;
- cada R^3 es independientemente halógeno, C_1-C_4 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo;
- cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 fluoroalquilo, o C_1-C_4 heteroalquilo;
- 25 cada R^5 es independientemente halógeno, C_1-C_4 alquilo, o C_1-C_4 fluoroalquilo;

R^6 es H, $-CH_3$, F, o Cl;

R^7 es H, $-CH_3$, F, o Cl;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, o 2; y

5 p es 0 o 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en donde:

Z es $-OH$;

R^2 es C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 fluoroalquilo, C_1-C_4 deuteroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o $-C_1-C_4$ alquileo-W;

W es hidroxilo, halógeno, CN, C_1-C_4 alcoxi, o C_3-C_6 cicloalquilo;

10 R^6 es H;

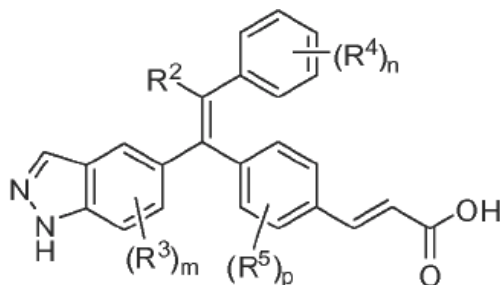
R^7 es H;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, o 2; y

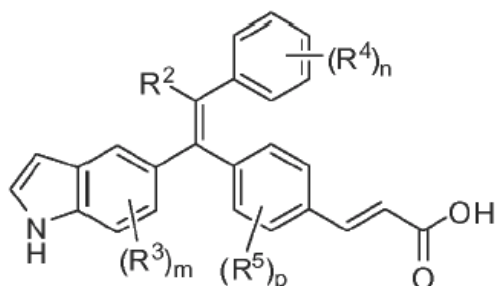
p es 0.

15 4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (XII) tiene la estructura de Fórmula (XIII):

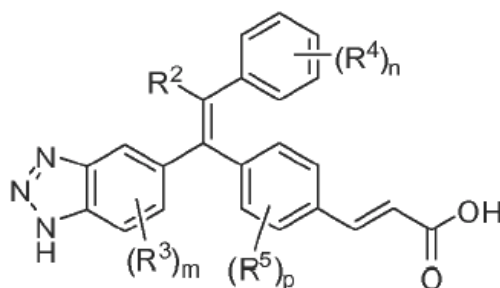


Fórmula (XIII)

5. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido, del mismo en donde el compuesto de Fórmula (XII) tiene la estructura de Fórmula (XIV) o de Fórmula (XV):



Fórmula (XIV)



Fórmula (XV).

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en donde:

cada R^3 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$;

5 cada R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$;

cada R^5 es independientemente F, Cl, o $-CH_3$;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, o 2; y

10 p es 0 o 1.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en donde:

R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CD_3$, $-CH_2CD_3$, $-CD_2CD_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2-W$, o $-CH_2CH_2-W$; W es hidroxilo, F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, en donde:

R^2 es $-CH_2CH_3$ o ciclobutilo;

cada R^4 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, o 2; y

p es 0.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo;

- 5 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Clorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 10 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Hidroximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Hidroximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-(Hidroximetil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(o-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 15 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(p-toluil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido ((E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Clorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 20 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Etilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 25 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-4-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-3-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico;
- 30 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,6-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,6-Diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-4,4,4-Trideutero-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(5-Fluoro-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 5 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,3-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,5-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-5-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-6-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 10 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 15 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 20 ácido (E)-3-(4-((E)-4-Hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-4-metoxi-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-3-metoxi-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 25 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-4-metil-2-fenilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopentilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico;
- 30 ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclohexilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;

- ácido (E)-3-(4-((E)-3-Ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-2-ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(6-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 5 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilhex-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-3-Ciclopentilo-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(7-Fluoro-1H-indol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 10 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)-4-metilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-3,3-Difluoro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-4-Fluoro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 15 ácido (E)-3-(4-((Z)-3,3-Trifluoro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)vinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- 20 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(4-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-3,3-difluoro-1-(1H-indazol-5-il)prop-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-4-Cloro-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 25 ácido (E)-3-(4-((E)-4-Fluoro-2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-4-Fluoro-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-5-metoxi-2-fenilpent-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-6-metoxi-2-fenilhex-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)-3-metilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 30 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico;

- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclobutilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 5 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclobutilo-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- 3-(4-((E)-2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo;
- 3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo;
- 3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-2-metilacrílico;
- 10 ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-3-metilfenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-metilfenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-clorofenil)acrílico;
- ácido (Z)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-2-fluoroacrílico;
- ácido (Z)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)-2-cloroacrílico;
- 15 ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-3-Fluorofenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-Fluorofenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-3-metoxifenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)-2-metoxifenil)acrílico;
- 20 clorhidrato de 3-(4-((E)-2-(2-cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 3-(4-((E)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrilato de (E)-Etilo;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 25 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-(1-(4-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil) fenil)butil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 30 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-4-fluoro-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-4-fluoro-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-2-ciclopropilo-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclopropilo-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- 5 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropilo-1-(1H-indazol-5-il)vinil)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 10 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-3,3,4,4,4-pentadeutero-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(metilsulfonil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 15 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Diclorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(7-fluoro-1H-indol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-3,3,4,4,4-pentadeutero-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Cloro-2-cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Ciano-4-Fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 20 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Ciano-4-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-cianofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Ciano-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Ciano-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(5-Ciano-2-metilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- 25 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Ciano-4-metoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Hidroxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Hidroxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Hidroxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-(1-(1H-Indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenil)propanoico;
- 30 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;
- ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(3-metoxipropoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Ciclohexiloxi)fenil)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-Butoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

5 ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(pentiloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-2-(3-(Hexiloxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-Butoxifenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-(pentiloxi)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(Hexiloxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

10 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(4-(2-Hidroxietoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Clorofenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

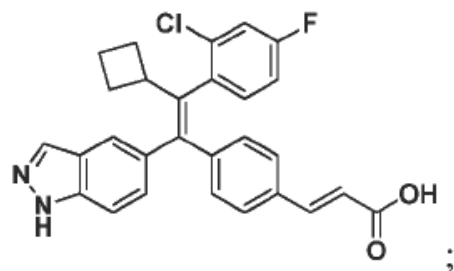
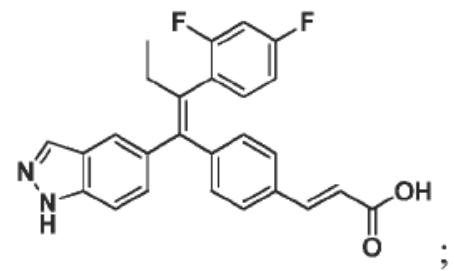
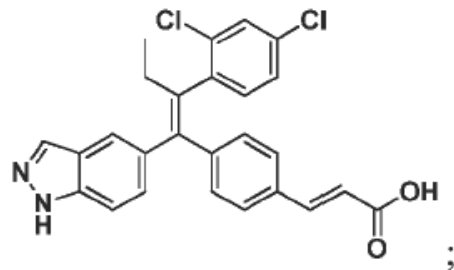
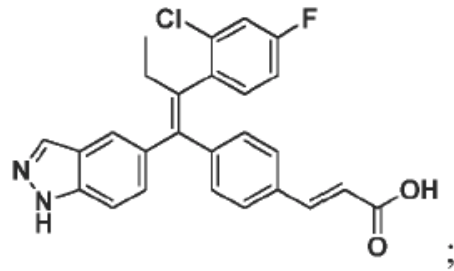
ácido (E)-3-(4-((E)-2-Ciclobutil-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenil)acrílico;

ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

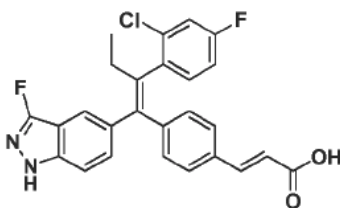
15 ácido (E)-3-(4-((E)-2-(2-Cloro-4-Fluorofenil)-1-(1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenil)acrílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por una de las siguientes fórmulas:



o



o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo.

11. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral o administración tópica.

10 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde la composición farmacéutica es una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, una dispersión, una solución, una emulsión, un ungüento, o una loción.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, para uso en medicina.

15 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

17. El compuesto de la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de próstata, o cáncer de útero en un mamífero.

20 18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de hueso, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de pulmón, leiomioma, leiomioma uterino, alcoholismo, migraña, aneurisma aórtico, susceptibilidad a infarto de miocardio, esclerosis de válvula aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, trombosis de venas profundas, enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis, hepatitis B, enfermedad hepática crónica, densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo, anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis, edad de la menarquia, endometriosis o infertilidad en un mamífero.

25