

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 613**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011 PCT/CA2011/000386**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11123946**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011 E 11764988 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2556071**

54 Título: **Inhibidores de quinasa y su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

06.04.2010 US 321329 P
06.04.2010 US 321332 P
06.04.2010 WO PCT/CA2010/000518

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2017

73 Titular/es:

UNIVERSITY HEALTH NETWORK (100.0%)
190 Elizabeth Street
Toronto, ON M5G 2C4, CA

72 Inventor/es:

SAMPSON, PETER BRENT;
LIU, YONG;
LI, SZE-WAN;
FORREST, BRYAN T.;
PAULS, HEINZ W.;
EDWARDS, LOUISE G.;
FEHER, MIKLOS;
PATEL, NARENDRA KUMAR B.;
LAUFER, RADOSLAW y
PAN, GUOHUA

74 Agente/Representante:

FORTEA LAGUNA, Juan José

ES 2 603 613 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

Inhibidores de quinasa y su uso en el tratamiento del cáncer

Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de las Solicitudes Provisionales U.S. Nos. 61/321.332, presentada el 6 de abril, 2010 y 61/321.329, presentada el 6 de abril, 2010. Esta solicitud también reivindica el beneficio de la Solicitud Internacional No. PCT/CA2010/000518, presentada el 6 de abril, 2010.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas quinasas han sido el objeto de estudio extenso en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en varias enfermedades, por ejemplo, el cáncer. Las proteínas quinasas son conocidas por mediar la transducción de señales intracelulares efectuando una transferencia de fosforilo de un trifosfato de nucleósido a un aceptor de proteína que está implicado en una ruta de señalización. Existen muchas quinasas y rutas a través de las cuales estímulos extracelulares y otros estímulos causan una variedad de respuestas celulares que ocurren dentro de la célula.

15 La familia de quinasas tipo polo (PLK) de serina/treonina quinasas comprenden por lo menos cuatro miembros conocidos: PLK1, PLK2 (también conocido como Snk), PLK3 (también conocido como Fnk o Prk) y PLK4 (también conocido como Sak). PLK4 es el miembro menos entendido y más divergente de la familia de PLK. El dominio catalítico N-terminal de PLK4 tiene una diferente especificidad por el sustrato de la que tiene PLK1-3. PLK4 tiene también un extremo C-terminal divergente que comprende sólo una secuencia de caja polo individual, no las secuencias de PB en tándem que existen en PLK1-3, que parece actuar como un dominio de homodimerización más que un dominio de localización (Lowery et al., (2005) *Oncogene* 24: 248-259).

20 Se sabe que PLK4 está implicada en el control de la entrada y salida mitótica, y un regulador de la duplicación del centrosoma (Habadanck et al., *Nature Cell Biology* 7: 1140-1146, 2005). Los transcritos de PLK4 se incrementan de la fase S a M, y la proteína es ubiquitilada y destruida por el complejo promotor de la anafase (APC) (Hudson et al., *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001; Fode et al., *Mol. Cell. Biol.* 16: 4665-4672, 1996). PLK4 se requiere para la progresión mitótica tardía (Fode et al., *PNAS.* 91: 6388-6392, 1994; Hudson et al., *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001), la supervivencia de las células y el desarrollo embrionario post-gastrulación (Hudson et al., *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001). Los ratones con inactivación génica de PLK4 son letales en la etapa embrionaria (E7.5), con un incremento notable en las células mitóticas y apoptóticas (Hudson et al., *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001). PLK4 es reprimida en la transcripción por p53 (Li et al., *Neoplasia* 7: 312-323, 2005). Esta represión está mediada probablemente a través del reclutamiento de represores de histona desacetilasa (HDAC) y la represión parece contribuir a la apoptosis inducida por p53 (Li et al., *Neoplasia* 7: 312-323, 2005).

30 Se ha reportado que PLK4 está sobreexpresada en tumores colorrectales con expresión reportada como baja en la mucosa intestinal normal adyacente (Macmillian et al., *Ann. Surg. Oncol.* 8: 729-740, 2001). Además, se ha reportado que el ARNm de PLK4 está sobreexpresado en algunas líneas de células tumorales (Hitoshi, et al., Solicitud de Patente U.S. No. US 2003/0027756). Además, los solicitantes describieron la sobreexpresión de PLK4 en tumores tipo basal en una Solicitud Provisional U.S. en tramitación con la presente No. 61.003.825, presentada el 20 de noviembre, 2007.

35 Se ha reportado que PLK4 está sobreexpresada en tumores colorrectales con expresión reportada como baja en la mucosa intestinal normal adyacente (Macmillian et al., *Ann. Surg. Oncol.* 8: 729-740, 2001). Además, se ha reportado que el ARNm de PLK4 está sobreexpresado en algunas líneas de células tumorales (Hitoshi, et al., Solicitud de Patente U.S. No. US 2003/0027756). Además, los solicitantes describieron la sobreexpresión de PLK4 en tumores tipo basal en una Solicitud Provisional U.S. en tramitación con la presente No. 61.003.825, presentada el 20 de noviembre, 2007.

40 Las oncoproteínas E7 del virus del papiloma humano (HPV-16) están sobreexpresadas en los cánceres anogenital y orofaríngeo asociados con el HPV. La oncoproteína E7 desencadena la duplicación excesiva del centrosoma a través de una ruta que implica la formación concurrente de hijas múltiples en centriolos maternos únicos. La oncoproteína E7 del HPV-16 se ha usado como una herramienta para diseccionar la biogénesis anormal del centriolo, y varias líneas de evidencia identifican a PLK4 como un componente crucial en este proceso (Duensing et al., *Environ. Mol. Mutagen.* 50: 741-747, 2009). Además, se encuentra un nivel incrementado de transcripción de PLK4 en los queratinocitos que expresan establemente E7 del HPV-16. Se encontró que la capacidad de E7 del HPV-16 para regular al alza el ARNm de PLK4 depende de su capacidad para degradar la proteína del retinoblastoma (pRb), sugiriendo una función de la transcripción de genes mediada por E2F en la desregulación de PLK4 (Korzeniewski et al., AACR Meeting, Washington, 2010, resumen 5354). Estos resultados identifican a PLK4 como una diana para la inhibición por pequeñas moléculas para prevenir anomalías del centriolo, la infidelidad mitótica y la progresión maligna en cánceres asociados con el HPV.

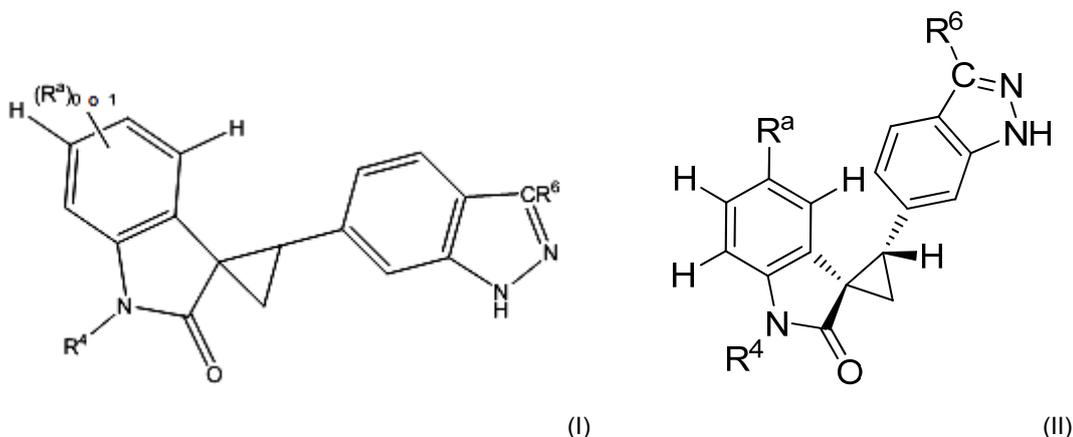
55 Por lo tanto, los agentes que inhiban una proteína quinasa, en particular PLK4, tienen el potencial de tratar el cáncer. Existe una necesidad de agentes adicionales que puedan actuar como inhibidores de proteínas quinasas, en

particular inhibidores de PLK4.

Resumen de la invención

Los solicitantes han descubierto ahora que ciertos compuestos de espiro ciclopropil indolinona son inhibidores potentes de quinasas, tales como las quinasas tipo polo 4 (PLK4) y Aurora quinasas (véanse los ejemplos B y F). Los solicitantes también han descubierto ahora que estos compuestos de espiro ciclopropil indolinona tienen una potente actividad anticancerosa (véase el ejemplo J), y exhiben actividad anti-angiogénica (ejemplo K). Sobre la base de estos descubrimientos, se describen en la presente memoria compuestos de espiro ciclopropil indolinona, composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para tratar cáncer con los compuestos de espiro ciclopropil indolinona.

El contenido reivindicado se define por las reivindicaciones adjuntas. Una realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o (II):



Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula estructural (I) y (II) también se incluyen en la invención. Las variables en estas fórmulas estructurales se definen a continuación:

R^a es -F, metoxi, metilo o etilo;

R₄ es -H, o metilo; y

R⁶ es -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente), en donde el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquilamino C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, -(CH₂)₀₋₃-N-piperidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-morfolinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-pirrolidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-piperazinilo y -(CH₂)₀₋₃-N-oxazepanilo, en donde el N-piperazinilo está sustituido opcionalmente en N' con alquilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆.

En otra realización, la invención es uno cualquiera de los compuestos descritos en la sección de ejemplificación que cumple los criterios de al menos una de las reivindicaciones como un compuesto neutro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende: i) un compuesto representado por la fórmula estructural (I), un compuesto representado por la fórmula estructural (II), un compuesto representado en la ejemplificación que cumple los criterios de al menos una de las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; y ii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (I), un compuesto representado por la fórmula estructural (II), un compuesto representado en la ejemplificación que cumple los criterios de al menos una de las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores para uso como un medicamento.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (I), un compuesto representado por la fórmula estructural (II), un compuesto representado en la ejemplificación que cumple los criterios de al menos una de las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores para uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (I), un compuesto representado por la fórmula estructural (II), un compuesto representado en la ejemplificación que cumple los criterios

de al menos una de las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores para uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, paraneoplasia, osteosarcoma, germinoma, glioma y mesotelioma.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (I), un compuesto representado por la fórmula estructural (II), un compuesto representado en la ejemplificación que cumple los criterios de al menos una de las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores para uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer es cáncer de mama de subtipo basal o un cáncer de mama de subtipo luminal B.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (I), un compuesto representado por la fórmula estructural (II), un compuesto representado en la ejemplificación que cumple los criterios de al menos una de las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores para uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer es un cáncer de tejido blando, en el que el cáncer de tejido blando es un sarcoma seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en fibrosarcoma, un sarcoma gastrointestinal, un leiomioma, un liposarcoma desdiferenciado, un liposarcoma pelyomórfico, un histiocitoma fibroso maligno, un sarcoma de células redondas, y un sarcoma sinovial.

Descripción breve de los dibujos

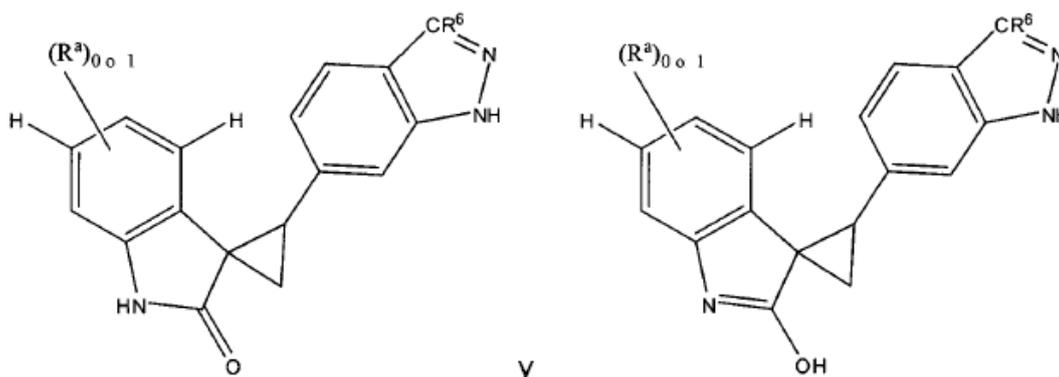
La figura 1 muestra el efecto anti-angiogénesis de los compuestos A23.

Descripción detallada de la invención

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen los ejemplificados en los ejemplos siguientes, estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En las fórmulas estructurales descritas en la presente memoria, cuando uno o unos átomos de hidrógeno se representan en una o unas posiciones particulares del anillo o los anillos aromáticos de la fórmula o las fórmulas estructurales, no se permite ninguna sustitución en esa o esas posiciones particulares.

Existen formas tautómeras cuando un compuesto es una mezcla de dos o más compuestos estructuralmente distintos que están en equilibrio rápido. Ciertos compuestos de la invención existen como formas tautómeras. Por ejemplo, el siguiente compuesto abarcado dentro de la fórmula estructural (I) incluye al menos las siguientes formas tautómeras:

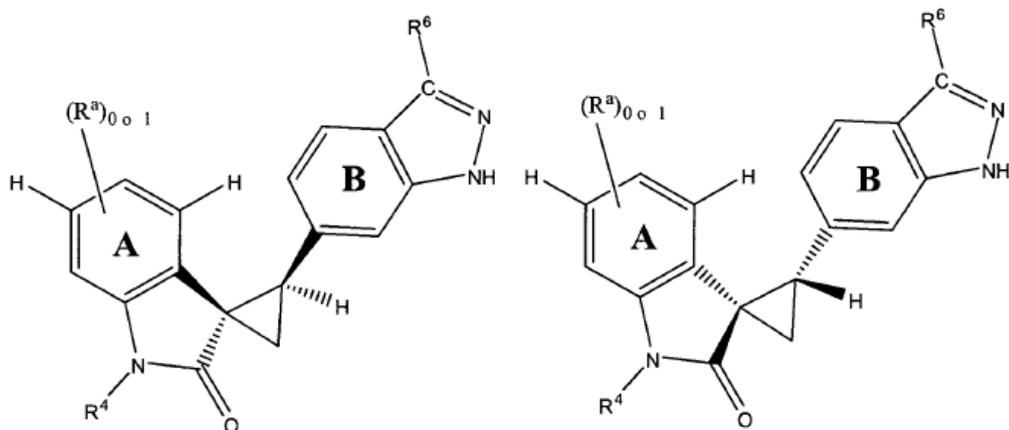


(forma de indolinona)

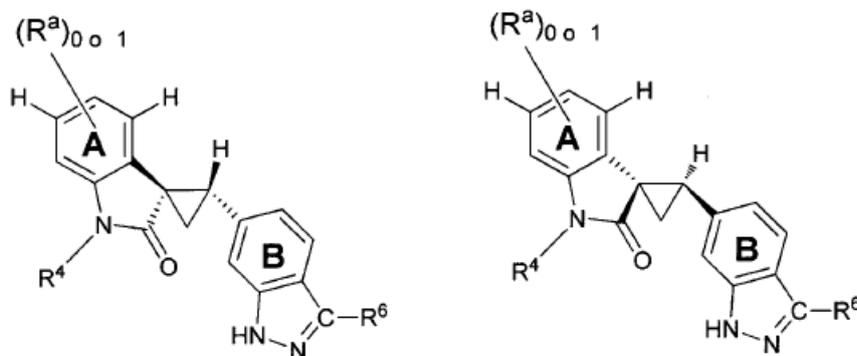
(forma de indolol)

Debe entenderse que cuando una forma tautómera de un compuesto se representa por nombre o estructura, se incluyen todas las formas tautómeras del compuesto.

Los compuestos de la invención contienen por lo menos dos centros quirales y un ciclopropano y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros acerca del ciclopropano (es decir, isómeros *cis/trans*), enantiómeros y/o diastereómeros. Cuando los compuestos de la invención se representan o se nombran sin indicar la estereoquímica, debe entenderse que se engloban las dos formas estereoméricamente puras (por ejemplo, *cis* pura o *trans* pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y las mezclas estereoisoméricas. Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula estructural (I), tienen los isómeros "*cis*" y "*trans*" mostrados a continuación:



El anillo A y el anillo B son cis; y



El anillo A y el anillo B son trans.

- 5 La expresión “el anillo A y el anillo B son *cis*”, significa que el anillo A y el anillo B están en el mismo lado del ciclopropano, mientras que la expresión “el anillo A y el anillo B son *trans*”, significa que el anillo A y el anillo B están en diferentes lados del ciclopropano. Los estereoisómeros de la variedad *cis/trans* son referidos también como isómeros geométricos. Por consiguiente, los compuestos de la invención representados por la fórmula estructural (I) incluyen el isómero *cis* puro, el isómero *trans* puro, y mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas *cis/trans* enriquecidas en el isómero geométrico *cis* y mezclas *cis/trans* enriquecidas en el isómero geométrico *trans*. Por ejemplo, la fórmula estructural (II) representa una relación de *cis* entre el anillo A y el anillo B. Debe entenderse que las formas *cis* y *trans* de las fórmulas estructurales (I) con respecto a los anillos A y B están englobadas en la invención.

- 15 Cuando un isómero geométrico se representa por nombre o estructura, debe entenderse que la pureza isomérica geométrica del isómero geométrico nombrado o representado es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ó 99,9% puro en peso. La pureza isomérica geométrica se determina dividiendo el peso del isómero geométrico nombrado o representado en la mezcla por el peso total de ambos isómeros geométricos en la mezcla.

- 20 La mezcla racémica significa 50% de un enantiómero y 50% de su enantiómero correspondiente. La invención engloba todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y racémicas, y mezclas diastereoméricas de los compuestos de la invención.

- 25 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como la cromatografía de gases de fase quiral, la cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Pueden obtenerse también enantiómeros y diastereómeros de intermedios, reactivos y catalizadores diastereoméricamente o enantioméricamente puros, mediante métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.

Cuando un compuesto es designado por un nombre o estructura que indique un único enantiómero, a no ser que se indique otra cosa, el compuesto es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ó 99,9% ópticamente puro (referido

también como “enantioméricamente puro”). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero nombrado o representado, dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

5 Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito es nombrada o representada por estructura, y la estructura nombrada o representada engloba más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), debe entenderse que se incluyen uno de los estereoisómeros englobados o cualquier mezcla de los estereoisómeros englobados. Debe entenderse además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ó 99,9% en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros englobados por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

10 En la invención se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos tienen grupos amina básicos y por lo tanto pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido o ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición a ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico), y de ácidos orgánicos (tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico). Los compuestos de la invención con grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base o bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como las sales de sodio y potasio) y sales de metal alcalinotérreo (tales como las sales de magnesio y calcio). Los compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contraión tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato, y similares. Otros ejemplos de dichas sales incluyen hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico.

El término “halo”, tal y como se usa en la presente memoria, significa halógeno, e incluye cloro, flúor, bromo y yodo.

Un “grupo alifático” es acíclico, no aromático, consiste solamente en carbono e hidrógeno, y puede contener opcionalmente una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal o ramificada. Un grupo alifático contiene típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente veinte átomos de carbono, típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente diez átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente seis átomos de carbono. Un “grupo alifático sustituido” está sustituido en uno cualquiera o más “átomos de carbono sustituibles”. Un “átomo de carbono sustituible” en un grupo alifático es un carbono en el grupo alifático que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. Un “grupo haloalifático” es un grupo alifático, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término “alquilo”, usado solo o como parte de resto mayor, tal como “alcoxi”, “haloalquilo”, “arilalquilo”, “alquilamina”, “dialquilamina”, “alquilamino”, “dialquilamino”, “alquilcarbonilo”, “alcoxicarbonilo”, y similares, significa un grupo alifático saturado de cadena lineal o ramificada. Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilo C₁-C₆ es referido como “alquilo inferior”. De forma similar, los términos “alcoxi inferior”, “haloalquilo inferior”, “arilalquilo inferior”, “alquilamina inferior”, “dialquilamina inferior”, “alquilamino inferior”, “dialquilamino inferior”, “alquilcarbonilo inferior”, “alcoxicarbonilo inferior”, incluyen cadenas saturadas lineales y ramificadas que contienen uno a seis átomos de carbono.

El término “alquenilo” significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace.

45 El término “alquinilo” significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace.

El término “alcoxi” significa -O-alquilo; “hidroxialquilo” significa alquilo sustituido con hidroxilo; “aralquilo” significa alquilo sustituido con un grupo arilo; “alcoxialquilo” significa alquilo sustituido con un grupo alcoxi; “alquilamina” significa amina sustituida con un grupo alquilo; “cicloalquilalquilo” significa alquilo sustituido con cicloalquilo; “dialquilamina” significa amina sustituida con dos grupos alquilo; “alquilcarbonilo” significa -C(O)-R, en donde R es alquilo; “alcoxicarbonilo” significa -C(O)-OR, en donde R es alquilo; y en donde el alquilo es como se definió anteriormente.

Los términos “haloalquilo” y “haloalcoxi” significan alquilo o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I. Preferiblemente, el halógeno en un haloalquilo o haloalcoxi es F.

55 El término “grupo acilo” significa -C(O)R, en donde R es un grupo alquilo o grupo arilo sustituido opcionalmente (por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente). R es preferiblemente un grupo alquilo o fenilo no sustituido.

Un "grupo alquileo" está representado por $-\text{[CH}_2\text{]}_z-$, en donde z es un número entero positivo, preferiblemente de uno a ocho, más preferiblemente de uno a cuatro.

Un "alquilenilo" es un grupo alquileo en el cual un metileno ha sido reemplazado con un doble enlace.

5 El término "grupo arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", significa un anillo aromático carbocíclico. El término "arilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo de arilo", "anillo aromático carbocíclico", "grupo arilo" y "grupo aromático carbocíclico". Un grupo arilo tiene típicamente seis a catorce átomos de anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo, y similares. Un "grupo arilo sustituido" está sustituido en uno cualquiera o más átomos de anillo sustituibles, el cual es un átomo de carbono de anillo unido a un hidrógeno.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado. Por ejemplo, un cicloalquilo C_{5-7} incluye, pero no está limitado a, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

15 El término "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", "anillo heteroaromático" y "grupo heteroaromático", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillo aromático que tienen cinco a catorce átomos de anillo seleccionados de carbono, y al menos un (típicamente 1 a 4, más típicamente 1 ó 2) heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre). "Heteroarilo" incluye anillos monocíclicos y anillos policíclicos en los cuales un anillo heteroaromático monocíclico está fusionado a uno o más otros anillos heteroaromáticos o aromáticos carbocíclicos. Como tal, un "heteroarilo de 5-14 miembros", incluye sistemas de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de 5-6 miembros incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (por ejemplo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo, 5-triazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazolilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirimidinilo, piridinilo y piridazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo aromáticos policíclicos incluyen carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o bencisoxazolilo. Un "grupo heteroarilo sustituido", está sustituido en uno cualquiera o más átomos de anillo sustituibles, el cual es un átomo de carbono de anillo o átomo de nitrógeno de anillo unido a un hidrógeno.

35 El término "grupo heterociclilo" o "grupo heterocíclico" significa un anillo no aromático monocíclico con 3 a 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos de anillo, o un anillo policíclico con un anillo con 7 a 20 miembros y de 1 a 4 heteroátomos de anillo, en donde el anillo policíclico que tiene uno o más anillos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos está fusionado con uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos. En una realización, el grupo heterociclilo es un anillo bicíclico que tiene un anillo heterocíclico monocíclico no aromático fusionado con un grupo fenilo. El grupo heterocíclico policíclico ejemplar incluye tetrahidroisoquinolinilo (tales como 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo y 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo), isoindolinilo (tales como 2-etilisoindolin-5-ilo, 2-metilisoindolin-5-ilo), indolinilo y tetrahydrobenzo[f]oxazepinilo (tal como 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-ilo).

40 El término "grupo heterocíclico no aromático", significa un anillo monocíclico no aromático con 3 a 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos de anillo, o un anillo policíclico no aromático con 7 a 20 miembros y de 1 a 4 heteroátomos de anillo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (por ejemplo, NO); oxígeno y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El grupo heterocíclico no aromático sustituido puede estar unido por medio de un heteroátomo o átomo de carbono adecuado. Los grupos heterocíclicos no aromáticos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydropirindinilo, tetrahydropirimidinilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydrotiopiranilo, y similares. Un "grupo heterocíclico no aromático sustituido", está sustituido en uno cualquiera o más átomos de anillo sustituibles, los cuales son un átomo de nitrógeno de anillo o átomo de carbono de anillo unido a un hidrógeno.

A no ser que se indique otra cosa, los sustituyentes adecuados para un grupo alifático, grupo arilo, grupo heteroarilo y grupos heteroarilo no aromáticos sustituidos, incluyen:

55 i) halógeno, $-\text{C(O)OR}^1$, $-\text{C(O)R}^1$, $-\text{C(S)R}^1$, $-\text{OC(O)R}^1$, $-\text{C(O)NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C(S)NR}^1\text{R}^2$, $-\text{OC(O)NR}^1\text{R}^2$, $-\text{S(O)R}^1$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{OR}^1$, $-\text{SR}^1$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{C(O)R}^1$, $-\text{NR}^2\text{S(O)R}^1$, $-\text{NR}^2\text{C(O)OR}^1$, $-\text{NR}^2\text{C(O)ONR}^1\text{R}^2$, $-\text{N(R}^2\text{)C(O)NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^1$; $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NCS}$; o dos sustituyentes *orto* considerados en conjunto forman $-\text{O-[CH}_2\text{]}_p\text{-O-}$, $-\text{S-[CH}_2\text{]}_p\text{-S-}$ o $-\text{[CH}_2\text{]}_q-$; o

ii) grupo alifático C_{1-10} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, $-\text{N(R}^{21}\text{)}_2$, $-\text{C(O)N(R}^{21}\text{)}_2$, $-\text{C(O)N(R}^{21}\text{)}_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C(O)R}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{21}\text{)}_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$,

$-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{ON}(\text{R})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, haloalcoxi C_{1-10} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$; o

- 5 iii) (alquileo C_{0-10})- Ar^1 , (alquenileno C_{2-10})- Ar^1 , en donde Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , (haloalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (dialquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{ON}(\text{R})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, haloalcoxi C_{1-10} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

cada R^1 es independientemente:

i) hidrógeno;

- 15 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NCS}$, alifático $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, (alquileo C_{1-10})- Ar^{10} , (alquenileno C_{2-10})- Ar^{10} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ y $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$; o

- 20 iii) un grupo alifático C_{1-10} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NCS}$, Ar^{10} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ y $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$,

siempre que R^1 sea diferente de hidrógeno cuando el sustituyente es $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$, $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ o $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^1$; y

- 25 cada R^2 es independientemente $-\text{H}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o, considerados en conjunto con NR^1 , forman un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alquilamino C_{1-6})alquilo C_{1-6} , (dialquilamino C_{1-6})alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

i) hidrógeno;

- 35 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , (haloalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (dialquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalcoxi C_{1-10} , alquilcarbonilo C_{1-10} , alcoxycarbonilo C_{1-10} y alquilcarbonilo C_{1-10} ; o

- 40 iii) un grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, haloalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalcoxi C_{1-10} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alquilcarbonilo C_{1-10} , alcoxycarbonilo C_{1-10} , alquilcarbonilo C_{1-10} y fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

- 45 cada R^{11} es independientemente R^{10} , $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, o $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ considerado en conjunto es un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alquilamino C_{1-6})alquilo C_{1-6} , (dialquilamino C_{1-6})alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} y alquilcarbonilo C_{1-6} ; y

cada R^{12} es independientemente R^{10} , siempre que R^{12} no sea hidrógeno;

- 50 cada R^{21} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{21} está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} , y en donde el grupo alquilo representado por R^{21} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ; o

$N(R^{21})_2$ forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, nitro, ciano, =O, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} y amino; y

5 cada R^{22} es independientemente alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{22} está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} , y en donde el grupo alquilo representado por R^{22} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

10 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-10} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el grupo alifático representado por R está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , y en donde cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R, y los sustituyentes fenilo y heteroarilo para el grupo alifático representado por R independientemente, están sustituidos opcionalmente e
15 independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , o

$N(R)_2$ forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxí, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alquilamino C_{1-6})alquilo C_{1-6} , (dialquilamino C_{1-6})alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , (haloalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (dialquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NRC(O)ON(R)_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, haloalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están sustituidos cada uno independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

35 cada Ar^{10} es independientemente un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C_{1-10}), -S(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , (haloalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , (aminoalquilo C_{1-10}), (alquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (dialquilamino C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , haloalcoxi C_{1-10} , alquilcarbonilo C_{1-10} , alcoxicarbonilo C_{1-10} y alquilcarbonilo C_{1-10} ;

cada p es 1, 2 ó 3; y

cada q es 2, 3, 4 ó 5.

40 Otros ejemplos de sustituyentes adecuados para un grupo alifático, grupo arilo, grupo heteroarilo y grupos heteroarilo no aromáticos, incluyen halógeno, nitro, ciano, hidroxí, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} , alquino C_{2-20} , amino, alquilamino C_{1-20} , dialquilamino C_{1-20} , alcoxi C_{1-20} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-20} , haloalcoxi C_{1-20} , (haloalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-20} , y haloalquilo C_{1-20} .

45 Los compuestos de espiro ciclopropil indolinona de la invención pueden inhibir a varias quinasas, que incluyen las quinasas PLK4, PLK1, PLK2, Aurora A, Aurora B y FLT-3 (véanse los ejemplos B-G). De esta manera, en general, los compuestos de espiro ciclopropil indolinona de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con dichas quinasas. Por ejemplo, se cree que las quinasas PLK4, PLK1, Aurora A y Aurora B están implicadas en la progresión mitótica celular. De esta manera, los inhibidores que son moléculas pequeñas de
50 estas enzimas pueden ser agentes anti-tumorales potenciales.

En una realización específica, los compuestos de la invención son inhibidores de PLK, Aurora A, Aurora B y/o FLT-3, y son útiles para tratar enfermedades, tales como el cáncer, asociadas con dicha o dichas quinasas. En otra realización específica, los compuestos de la invención son inhibidores de PLK, y son útiles para tratar enfermedades asociadas con PLK, tales como el cáncer. Típicamente, la PLK es PLK4, PLK2 y PLK1. En un ejemplo, la PLK es PLK1 y PLK4. En otro ejemplo, la PLK es PLK4. En otra realización específica, los compuestos de la invención son inhibidores de Aurora A y/o B, y son útiles para inhibir la actividad de Aurora A y/o B para el tratamiento de varias afecciones tales como cánceres. En otra realización específica más, los compuestos de la invención son inhibidores

de FLT-3, y son útiles para inhibir la actividad de FLT-3 para el tratamiento de varias afecciones tales como cánceres.

En otro aspecto, los compuestos de la invención son útiles para tratar a un sujeto con cáncer. En una realización, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor. Específicamente, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor que sobreexpresa al menos una de PLK, Aurora A, Aurora B y FLT-3. Más específicamente, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor que sobreexpresa PLK, por ejemplo, PLK1, PLK2 y/o PLK4. Aún más específicamente, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor que sobreexpresa PLK4. En otro aspecto, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento del tumor induciendo la apoptosis de las células tumorales, o inhibiendo la proliferación de las células tumorales.

Los cánceres que pueden tratarse o prevenirse por los compuestos de la presente invención incluyen cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, paraneoplasia, osteosarcoma, germinoma, glioma y mesotelioma. En una realización específica, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme o cáncer de ovario. En otra realización específica, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme o cáncer de ovario. En otra realización específica más, el cáncer es un cáncer de mama. En otra realización específica más, el cáncer es un cáncer de mama de subtipo basal o un cáncer de mama de subtipo B luminal. En una realización, el cáncer de mama de subtipo basal es cáncer de mama negativo para ER (receptor de estrógeno), HER2 y PR (receptor de progesterona). En otra realización específica más, el cáncer es un cáncer de tejido blando. Un "cáncer de tejido blando", es un término reconocido en la técnica que engloba tumores derivados de cualquier tejido blando del cuerpo. Dicho tejido blando conecta, soporta o rodea varias estructuras y órganos del cuerpo que incluyen, pero no están limitados a, músculo liso, músculo esquelético, tendones, tejidos fibrosos, tejido graso, vasos sanguíneos y linfáticos, tejido perivascular, nervios, células mesenquimáticas y tejidos sinoviales. De esta manera, los cánceres de tejidos blandos pueden ser de tejido graso, tejido muscular, tejido nervioso, tejido articular, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejidos fibrosos. Los cánceres de tejidos blandos pueden ser benignos o malignos. En general, los cánceres de tejidos blandos malignos son referidos como sarcomas, o sarcomas de tejidos blandos. Existen muchos tipos de tumores de tejidos blandos, que incluyen lipoma, lipoblastoma, hibernoma, liposarcoma, leiomioma, leiomiomasarcoma, rabdomioma, rabdomiosarcoma, neurofibroma, schwannoma (neurilemoma), neuroma, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, sarcoma neurogénico, tenosinovitis nodular, sarcoma sinovial, hemangioma, tumor del glomo, hemangiopericitoma, hemangioendotelioma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangioma, fibroma, elastofibroma, fibromatosis superficial, histiocitoma fibroso, fibrosarcoma, fibromatosis, dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP), histiocitoma fibroso maligno (MFH), mixoma, tumor de células granulares, mesenquimomas malignos, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epiteloide, sarcoma de células claras y tumor desmoplásico de células pequeñas. En una realización particular, el cáncer de tejido blando es un sarcoma seleccionado del grupo que consiste en un fibrosarcoma, un sarcoma gastrointestinal, un leiomiomasarcoma, un liposarcoma desdiferenciado, un liposarcoma pleomórfico, un histiocitoma fibroso maligno, un sarcoma de células redondas y un sarcoma sinovial.

La invención se refiere además a un compuesto descrito en la presente memoria para uso en el tratamiento de un sujeto con células tumorales, en donde el compuesto es efectivo para reducir efectivamente la actividad de PLK, tal como actividad de PLK2 o PLK4, en el sujeto. En una realización específica, la PLK es PLK4.

El término una "cantidad efectiva" significa una cantidad cuando se administra al sujeto, que resulta en resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos, por ejemplo, reduce la probabilidad de que se desarrolle el cáncer, o inhibe, suprime o reduce el cáncer (por ejemplo, según se determina mediante síntomas clínicos o la cantidad de células cancerosas) en un sujeto, en comparación con un control. Específicamente, "tratar a un sujeto con cáncer" incluye lograr, parcialmente o sustancialmente, uno o más de los siguientes: detención del crecimiento o la diseminación de un cáncer, reducir la extensión de un cáncer (por ejemplo, reducir el tamaño de un tumor o reducir el número de sitios afectados), inhibir la tasa de crecimiento de un cáncer, y aliviar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con un cáncer (tal como componentes de tejido o suero). También reduce la probabilidad de recidiva del cáncer.

En general, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención varía dependiendo de varios factores, tales como el fármaco o compuesto proporcionado, la formulación farmacéutica, la ruta de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto o huésped que está siendo tratado, y similares, pero puede no obstante ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica. Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica mediante métodos rutinarios conocidos en la materia.

En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, y en otra alternativa, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. El experto en la técnica apreciará que ciertos factores pueden influir

sobre la dosificación requerida para tratar efectivamente a un sujeto que padece cáncer, y estos factores incluyen, pero no están limitados a, la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o edad del sujeto, y otras enfermedades presentes.

5 Además, un régimen de "tratamiento" de un sujeto con una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención puede consistir en una única administración, o alternativamente comprende una serie de aplicaciones. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede administrarse al menos una vez por semana. Sin embargo, en otro aspecto, el compuesto puede administrarse al sujeto de aproximadamente una vez por semana a una vez diariamente para un tratamiento dado. La duración del período de tratamiento depende de una variedad de factores, tales como la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, la concentración y la actividad de los compuestos de la presente invención, o una combinación de los mismos. También se apreciará que la dosificación efectiva del compuesto usado para el tratamiento o profilaxis puede incrementarse o disminuirse durante el curso de un régimen de tratamiento o profilaxis particular. Los cambios en la dosificación pueden resultar y llegar a ser evidentes mediante ensayos de diagnóstico estándar conocidos en la técnica. En algunos casos, puede requerirse administración crónica.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no están limitados a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, no empeoramiento) de la enfermedad, reducción de la probabilidad de diseminación de la enfermedad, demora o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o alivio del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad, ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento. "Tratamiento" también incluye reducir la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad o reducir la probabilidad de recidiva de la enfermedad.

15 Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesita de tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y similares).

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a una monoterapia, en donde las composiciones farmacéuticas de la invención se administran solas. Por consiguiente, en este aspecto, el compuesto de la invención es el único ingrediente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas, o el único ingrediente farmacéuticamente activo administrado al sujeto.

25 En otro aspecto, la invención se refiere a una co-terapia con uno o más de otros fármacos terapéuticamente activos o terapias conocidas en la técnica para tratar las enfermedades o indicaciones deseadas. En un ejemplo, una o más de otras terapias anticancerosas o anti-proliferativas se combinan con los compuestos de la invención. En otro ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria se co-administran con uno o más de otros fármacos anticancerosos conocidos en la técnica. Las terapias anticancerosas que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen cirugía, radioterapia (que incluye, pero no está limitada a, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos) y terapia endocrina. Los agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen modificadores de la respuesta biológica (que incluyen, pero no están limitados a, interferones, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF), hipotermia y crioterapia, agentes que atenúan cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados (por ejemplo, taxol y análogos de mismo).

30 Cuando los compuestos de la invención se combinan con otros fármacos anticancerosos, pueden administrarse contemporáneamente. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "administradas contemporáneamente" significa que dos sustancias se administran a un sujeto, de modo que ambas son biológicamente activas en el sujeto al mismo tiempo. Los detalles exactos de la administración dependerán de la farmacocinética de las dos sustancias, una en presencia de la otra, y pueden incluir administrar una sustancia dentro de un período de tiempo de alguna otra, por ejemplo, 24 horas de administración de la otra, si las farmacocinéticas son adecuadas. Los diseños de los regímenes de dosificación adecuados son rutinarios para un experto en la técnica. En aspectos particulares, dos sustancias se administrarán sustancialmente simultáneamente, es decir, dentro de minutos de la otra, o en una única composición que comprende ambas sustancias. Alternativamente, los dos agentes pueden administrarse por separado, de modo que sólo uno sea biológicamente activo en el sujeto al mismo tiempo.

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente en una variedad de formas, dependiendo de la ruta de administración seleccionada, como lo entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, por medio de parche, bomba, o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas pueden formularse en consecuencia. La administración parenteral incluye modos de administración intravenoso, intraperitoneal, subcutáneo, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal, y tópico. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

Los compuestos de la invención pueden formularse convenientemente en composiciones farmacéuticas para administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para lo mismo, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También pueden incluirse otros excipientes, tales como agentes saporíferos; edulcorantes; y conservantes, tales como metil, etil, propil y butil parabenos. Los listados más completos de excipientes adecuados pueden encontrarse en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5a. ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica sabría cómo preparar formulaciones adecuadas para varios tipos de rutas de administración. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 – 20ª edición), y en la Farmacopea de los Estados Unidos: The National Formulary (USP 24 NF19), publicada en 1999. Los vehículos, diluyentes y/o excipientes son "aceptables", en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para los receptores de los mismos.

Típicamente, para administración terapéutica oral, un compuesto de la invención puede ser incorporado con un excipiente y usarse en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares.

Típicamente para administración parenteral, pueden prepararse generalmente disoluciones de un compuesto de la invención en agua, mezcladas convenientemente con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO, y mezclas de los mismos, con o sin alcohol, y en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso ordinarias, estas preparaciones contienen un conservante que previene el crecimiento de microorganismos.

Típicamente, para uso inyectable, se formulan disoluciones o dispersiones acuosas estériles de, y polvos estériles de, un compuesto de la invención para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles.

Para administración nasal, los compuestos de la invención pueden formularse como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden típicamente una disolución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, y se presentan usualmente en cantidades únicas o de dosis múltiples en forma estéril en un contenedor sellado, el cual puede tomar la forma de un cartucho o relleno para su uso con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el contenedor sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol adaptado con una válvula dosificadora la cual está destinada para desecho después del uso. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente el cual puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación de aerosol pueden tomar también la forma de un atomizador-bomba.

Para administración bucal o sublingual, los compuestos de la invención pueden formularse con un vehículo tal como azúcar, goma de acacia, de tragacanto, o gelatina y glicerina, como comprimidos, pastillas para chupar o pastillas.

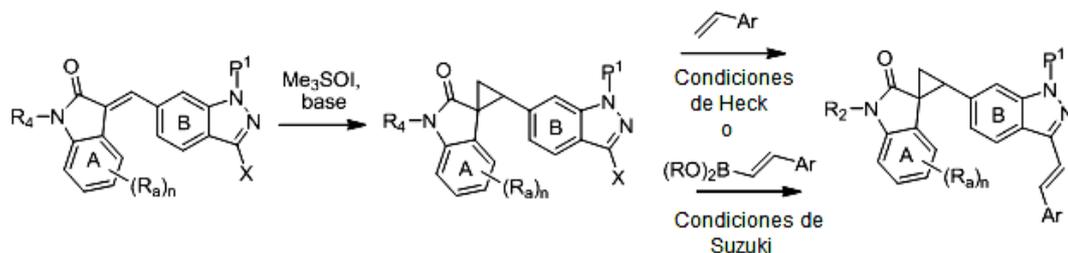
Para administración rectal, los compuestos de la invención pueden formularse en la forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao.

Los compuestos de la invención pueden formularse solos o para la administración contemporánea con otros agentes para tratar el cáncer. Por lo tanto, en otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente anticanceroso, por ejemplo, pero no limitado a, un inhibidor del metabolismo de la glucosa o taxol.

Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos análogos a los establecidos en la técnica. A manera de ilustración, los compuestos de fórmula (I), en donde los anillos A y B son como se definen en la presente memoria, pueden prepararse mediante los métodos esbozados en el esquema 1. La reacción de una indazolimetilendolinona 1 sustituida apropiadamente (en donde el anillo A es como se define en la presente memoria, y los anillos B y C juntos son un indazol) se hace reaccionar con una fuente de metileno adecuada, tal como yoduro de trimetilsulfonio, o yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base (tal como hidruro de sodio, LDA o NaHMDS), en un disolvente polar (tal como DMF, THF o DMSO). La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura apropiada (en general, en el intervalo de 20°C a 60°C). El enlace de vinilo, en donde Ar es un grupo fenilo y heteroarilo como se define en la presente memoria, y P¹ representa un grupo protector de indazol adecuado (tal como Boc, acetilo o SEM) y X es un haluro, puede instalarse bajo condiciones típicas de reacción de Heck. Alternativamente, en donde Ar es un grupo fenilo y heteroarilo como se define en la presente memoria, y P¹ representa un grupo protector de indazol adecuado (tal como Boc, acetilo o SEM) y X es un haluro, puede instalarse bajo condiciones típicas de reacción de Suzuki, usando bien un ácido borónico o éster de boronato. La reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones de irradiación de microondas, ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150°C, o en general a aproximadamente 120°C. La remoción del grupo protector puede efectuarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para efectuar dicha transformación. Por ejemplo, cuando el grupo protector P¹ es SEM, la transformación puede efectuarse mediante tratamiento con

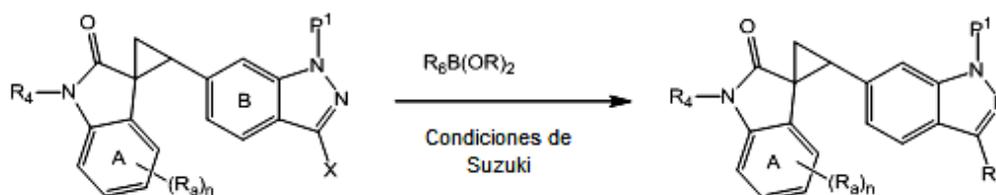
fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente polar, tal como THF, a reflujo, o mediante tratamiento por etapas con eterato de trifluoruro de boro y HCl 2N en etanol.

Esquema 1



5 En otro aspecto de la invención (esquema 2), el enlace arilo en donde R_6 es como se define en la presente memoria, P^1 es bien H o un grupo protector de indazol adecuado (tal como Boc, acetilo o SEM) y X es un haluro, puede instalarse bajo condiciones típicas de reacción de Suzuki, usando bien un ácido borónico o éster de boronato. La reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones de irradiación de microondas, ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150°C, o en general a aproximadamente 120°C. La eliminación del grupo protector puede efectuarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para efectuar dicha transformación. Por ejemplo, cuando el grupo protector P^1 es SEM, la transformación puede efectuarse mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente polar, tal como THF, a reflujo, o mediante tratamiento por etapas con eterato de trifluoruro de boro y HCl 2N en etanol.

Esquema 2



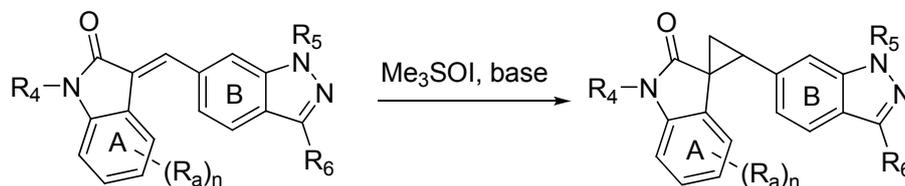
15

Esquema 3 (omitido)

En otro aspecto de la invención (esquema 4), la ciclopropanación puede efectuarse en compuestos tales como (I), en donde R_5 es como se define en la presente memoria y R_6 es como se define en la presente memoria, se hace reaccionar con una fuente de metileno adecuada, tal como yoduro de trimetilsulfonio, o yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base (tal como hidruro de sodio, LDA o NaHMDS), en un disolvente polar (tal como DMF, THF o DMSO). La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura apropiada (en general, en el intervalo de 20° a 60°C).

20

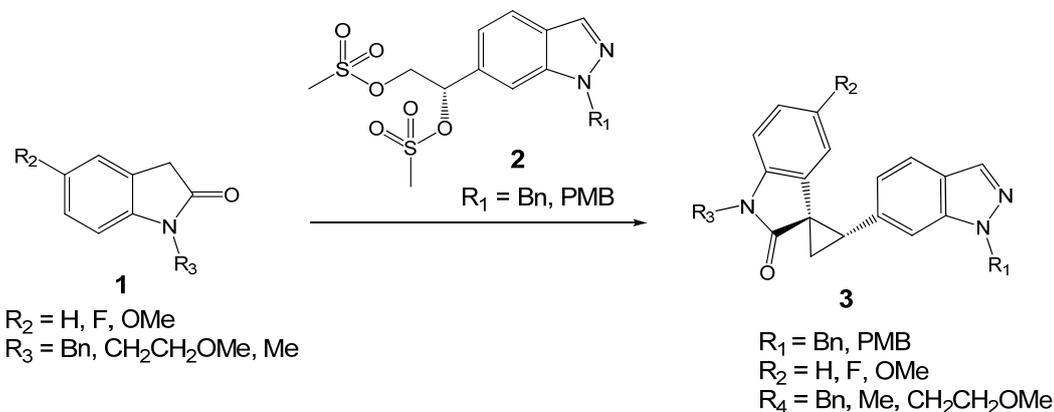
Esquema 4



25 En otro aspecto de la invención, pueden obtenerse las indazolil-espiro-ciclopropano-indolinonas 3, a partir de la reacción de los dianiones generados por el tratamiento de los oxindoles 1 sustituidos con una base fuerte tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF, con los bis-electrófilos 2 (esquema 5). Cuando se emplea el dimesilato (S), el enantiómero (1R,2S) deseado se forma casi exclusivamente, con poco o nada del diastereómero (1S,2S) no deseado detectable.

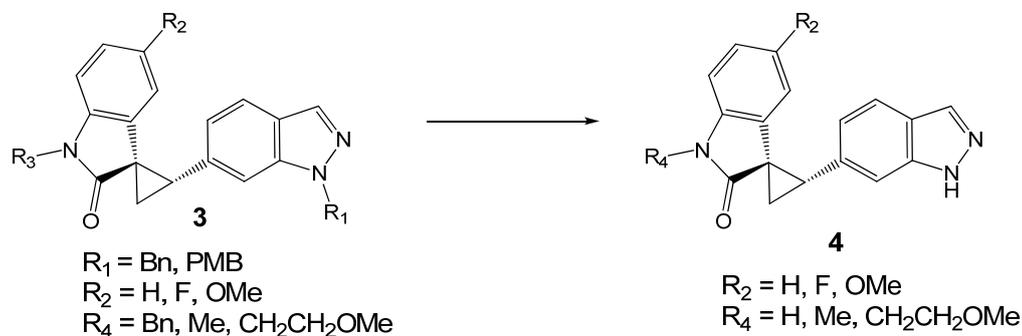
30

Esquema 5



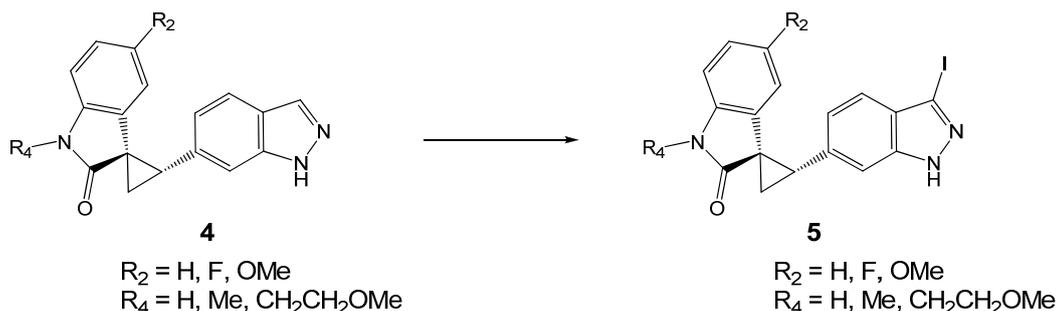
- 5 Las indazolil-espiro-ciclopropano-indolinonas 3, las cuales contienen un resto Bn o PMB, pueden desprotegerse por el empleo de condiciones de reacción adecuadas. Los compuestos 3, los cuales contienen más de uno de dichos grupos protectores, pueden desprotegerse en ambos lados en una reacción en un recipiente, para proporcionar los compuestos 4 (esquema 6). Los compuestos 3 que contienen un grupo PMB o Bn pueden desprotegerse mediante tratamiento con una base fuerte, tal como KO^tBu o $^t\text{BuLi}$, y un donante de oxígeno tal como O_2 , MoOPH o MoOPD, en un disolvente adecuado tal como THF, con DMSO o DMS, para reducir el intermedio hidroperóxido formado in situ (A. A. Haddach, A. Kelleman y M. V. Deaton-Rewolinski, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 399-402; R. M. Williams y E. Kwast, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 451-454). Los compuestos 3 que contienen un grupo PMB pueden desprotegerse alternativamente mediante tratamiento con un ácido tal como TFA, TfOH o una mezcla de dichos ácidos, a temperaturas entre 50°C - 130°C , para proporcionar las indazolil-espiro-ciclopropano-indolinonas 4.

Esquema 6



- 15 Las indazolil-espiro-ciclopropano-indolinonas 4 pueden yodarse para proporcionar los compuestos 5 (esquema 7), mediante tratamiento con un agente de yodación tal como yodo o N-yodosuccinimida, en presencia de una base tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH o KO^tBu , en un disolvente adecuado tal como acetona, ACN, DMF, DMSO, dioxano, NMP, THF, con o en ausencia de agua.

20 Esquema 7



.La estereoquímica relativa del anillo ciclopropano puede asignarse como (1R*,2S*), por comparación con el diastereómero menor producido en la síntesis de los estándares de referencia racémicos, mediante el uso de un

experimento de RMN HCOSY para asignar las señales para cada protón en la ^1H RMN, seguido de un experimento NOESY para determinar la interacción a través del espacio entre los protones del ciclopropano y el protón en la posición 4 de la indolinona siguiente (I. Moldvai, E. Gacs-Baitz, M. Balazs, M. Incze y C. Szantay; Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1996, 329, 541-549). La estereoquímica absoluta del producto puede asignarse como (1R,2S), sobre la base de la aplicación del mnemónico Sharpless para predecir la configuración del diol como (S), y asumiendo un proceso de acoplamiento S_N2 para formar el ciclopropano, resultando en la inversión del estereocentro (S) del diol con preservación del e.e.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales de ninguna manera se pretende que sean limitativos. Se observa que los ejemplos no se enumeran secuencialmente.

10 Ejemplificación

A. Síntesis de compuestos de la invención

Métodos experimentales generales:

Se usaron materiales de partida, reactivos y disolventes disponibles comercialmente como se recibieron, con la excepción de *N,N*-dimetil-1-(4-vinilfenil)metanamina, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice antes de su uso en las reacciones de Heck. En general, se realizaron reacciones anhidras bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón. Se realizaron reacciones de microondas con un reactor de microondas Initiator de Biotage. El progreso de la reacción se monitorizó generalmente mediante TLC usando placas de gel de sílice de Merck con visualización mediante UV a 254 nm, mediante HPLC analítica o mediante LCMS (Exquire 4000 de Bruker). La purificación cromatográfica en columna flash de los intermedios o productos finales, se realizó usando gel de sílice 60 de malla 230-400 de EMD Chemicals. Los productos finales se purificaron a veces mediante HPLC preparativa de fase inversa. La purificación se realizó en un sistema de HPLC Varian PrepStar modelo SD-1 con una columna de fase inversa Varian Monochrom 10 μ C-18, usando un gradiente de aproximadamente 5-30% acetonitrilo/0,05% TFA agua a 70-100% acetonitrilo/0,05% TFA agua durante un período de 20- 40 min, a una velocidad de flujo de 30-50 mL/min. Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron y se liofilizaron para obtener los productos finales. Se registraron las RMN de protones en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, y se obtuvieron espectros de masa usando un espectrómetro Esquire 4000 de Bruker. Se midieron rotaciones ópticas en la línea D de sodio (589,44 nm), usando un polarímetro AA-55 de Optical Activity Ltd con un tubo de acero inoxidable no cubierto de 2,5 x 100 mm a concentraciones dadas de las muestras (c, unidades de g/100mL).

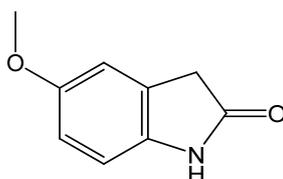
Se generaron los nombres de los compuestos usando el software construido en el ChemBioDraw Ultra versión 11.0, con la siguiente excepción. Los compuestos racémicos con estereoquímica relativa conocida se nombraron usando el sistema *R*/S** como se describe por North (Principles and Applications of Stereochemistry, CRC Press, 1998), en donde el átomo de numeración más baja se define arbitrariamente como *R**, y los átomos de numeración más alta se definen respecto a ese centro. De esta manera, una mezcla racémica de enantiómeros de un compuesto con dos centros quirales se designa como (1*R**, 2*S**) o (1*R**, 2*R**), dependiendo de la estereoquímica relativa conocida. La nomenclatura *R* y *S* estándar o "abs" que representa absoluto, se usa para describir los enantiómeros individuales o los compuestos enantioméricamente enriquecidos de más de 95% e.e.

Abreviaturas:

ac.	acuoso
BF ₃ .OEt ₂	eterato de trifluoruro de boro
40 br.	amplia
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DCM	diclorometano
(DHQ) ₂ PHAL	diéter 1,4-ftalazindiílico de hidroquinina
45 (DHQ) ₂ PHAL	diéter 1,4-ftalazindiílico de hidroquinina
(DHQD) ₂ PHAL	diéter 1,4-ftalazindiílico de hidroquinidina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
50 dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

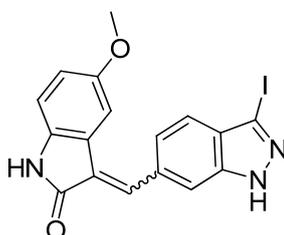
ES 2 603 613 T3

	% de e.e.	% de exceso enantiomérico
	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
5	EtOH	etanol
	h	horas
	Hex	hexano
	AcOH	ácido acético
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
10	LC-MS	cromatografía de líquidos acoplada a espectroscopía de masa
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
15	MS ESI	espectro de masa, ionización por electropulverización
	RMN	resonancia magnética nuclear
	O/N	durante la noche
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
	PPh ₃	trifenilfosfina
20	prepHPLC	cromatografía de líquidos de alta presión de escala preparativa
	prepTLC	cromatografía en capa fina de escala preparativa
	RBF	matraz de fondo redondo
	rt	temperatura ambiente
	saturado	saturado
25	SEM	2-(trimetilsilil)etoxi)metilo
	tBuOOH	hidroperóxido de terc-butilo
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	^t BuOK	terc-butóxido de potasio
	temp.	temperatura
30	THF	tetrahidrofurano
	% en peso	porcentaje en peso
	Preparación de materiales de partida	
	Síntesis de 5-metoxiindol	



5 A una disolución de 5-metoxiisatina (10,62 g, 60 mmoles) en DMSO (30 mL) se añadió $N_2H_4 \cdot xH_2O$ (hidrato de hidrazina, 6 mL, 120 mmoles) gota a gota durante 5 minutos (reacción exotérmica). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a $140^\circ C$ (temperatura del aceite) por 2h y entonces se enfrió hasta rt. Después de dilución con H_2O (30 mL) se añadió HCl 6 M (12 mL, 72 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1h a rt. Se añadió hielo (30 mL), y la mezcla de reacción se agitó o/n a rt. El precipitado formado se recogió mediante filtración con succión, se lavó con H_2O y entonces se secó, para proporcionar el 5-metoxiindol (6,523 g) como un sólido marrón (siendo aproximadamente el 10% de impureza la oxima del material de partida 5-metoxiisatina). 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) 6,78 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 3,39 (s, 3H); ESI 164,0 $[M + H]^+$, calculado para $[C_9H_9NO_2 + H]^+$ 164,1.

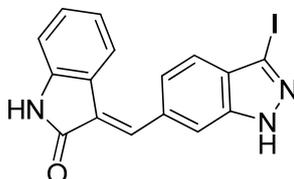
Síntesis de (E y Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-5-metoxiindolin-2-ona



15 A una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,360 g, 5 mmoles) y 5-metoxiindol (1,06 g, 6,5 mmoles) en metanol (50 mL), se añadió piperidina (0,1 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo (temperatura del aceite, $75^\circ C$) durante 3 horas, entonces se enfrió hasta rt y se agitó durante 2 horas a rt. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración con succión, y se secaron para proporcionar (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-5-metoxiindolin-2-ona (E/Z = 2:1) como un sólido anaranjado ladrillo oscuro (1,966 g, 94%). La mezcla se usó como intermedio sin purificación de los isómeros.

20 Este intermedio se preparó también usando estas condiciones: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-metoxiindol (reactivo comercial de Prime Organics, 300 mg, 1,84 mmoles), 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (500 mg, 1,84 mmoles), piperidina (20 μL , 0,18 mmoles) y MeOH (7 mL). La reacción se calentó entonces hasta $60^\circ C$ durante 4 horas. Se formó un precipitado rojo brillante, el cual se precipitó adicionalmente mediante enfriamiento hasta temperatura ambiente. El polvo rojo se filtró entonces y se lavó con MeOH proporcionando 658 mg, 86% del compuesto del título. Se obtuvo una mezcla de isómeros (E) y (Z) (84:16 mediante RMN). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,78 (br. s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 4,1, 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); MS ESI 418,0 $[M + H]^+$, calculado para $[C_{17}H_{12}N_3O_2 + H]^+$ 418,00.

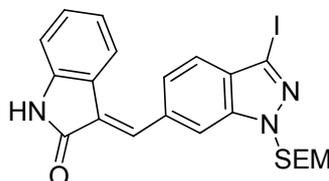
Síntesis de (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona



30 A una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,360 g, 5 mmoles) y 2-oxindol (732 g, 5,5 mmoles) en MeOH (25 mL), se añadió piperidina (0,1 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo (temperatura del aceite, $75^\circ C$) durante 90 minutos, y entonces se enfrió hasta rt. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración con succión, y se secaron para proporcionar (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona como un sólido amarillo (E:Z = 5:1, 1,86 g). La mezcla se usó como intermedio sin purificación de los isómeros, o alternatively, podría purificarse el isómero E puro mediante disolución en THF (1,57 g en 46,85 mL) a temperatura ambiente. Se añadió hexano (146,8 mL) a la disolución clara con agitación, para proporcionar un precipitado amarillo. La suspensión sólida se calentó hasta $70^\circ C$ durante 30 min, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido amarillo se filtró y se lavó con hexano (3,14 mL), para proporcionar el compuesto del título (1,22 g, 79%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,71 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,23 (t, 1H, J = 7,6

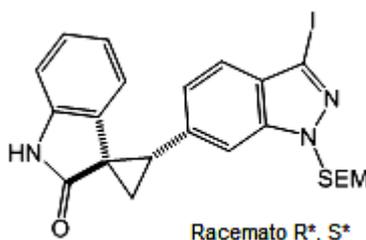
Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz); MS ESI 388,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₆H₁₀IN₃O + H]⁺ 387,99.

Síntesis de (E)-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilen)-indolin-2-ona



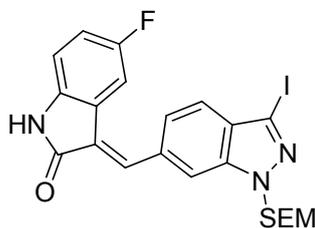
- 5 Se disolvieron oxindol (665 mg, 5 mmoles) y 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (2 g, 5 mmoles) en etanol (25 mL). Se añadió piperidina (0,1 mL), y la disolución se calentó hasta 70°C durante 2 horas, se enfrió hasta rt y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un sólido anaranjado el cual se trituró con etanol, para proporcionar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,24 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,86 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,75 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 2H), -0,04 (s, 9H); MS ESI 518,0 [M + H]⁺, calculado para [C₂₂H₂₄IN₃O₂Si+H]⁺ 518,4.

Síntesis de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclo-propan-1,3'-indolin]-2'-ona



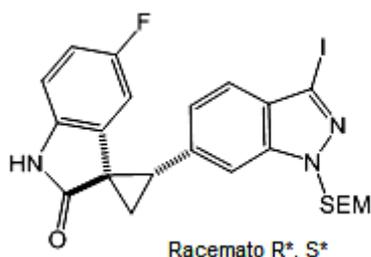
- 15 A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,89 g, 8,6 mmoles) en DMF anhidra (40 mL), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (1,03 g, 25,8 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó por 15 min, tiempo después del cual se añadió (E)-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilen)indolin-2-ona (2,2 g, 4,3 mmoles). La disolución se agitó durante la noche a rt. La reacción se paró con disolución de NH₄Cl sat. (50 mL), se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL), se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta sequedad. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) como un sólido amarillo (1,5 g, 66%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, 1H J = 8,3 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,61 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 5,90 (d, 1H, 8,0 Hz), 5,70 (s, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 0,89-0,84 (m, 2H), -0,05 (s, 9H); MS ESI 532,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₃H₂₆IN₃O₂Si+H]⁺ 532,4.

Síntesis de (E)-5-fluoro-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilen)indolin-2-ona



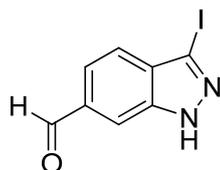
- 25 Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-fluoroindolin-2-ona (100 mg, 0,661 mmoles), 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (266,18 mg, 0,661 mmoles), piperidina (13 µL, 0,013 mmoles) y metanol (7,5 mL). La reacción se calentó entonces hasta 55°C durante 4 h, antes del enfriamiento de la masa de reacción hasta temperatura ambiente. La filtración y el lavado con metanol (0,50 mL x 2), proporcionaron el compuesto del título como un sólido amarillo (273 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,58 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,03 (s, 9H).

Síntesis de (1R*,2S*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



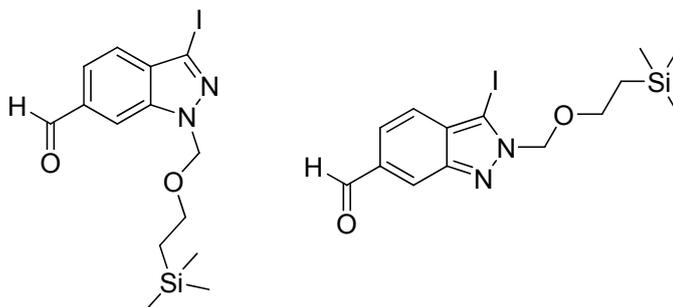
Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (164,4 mg, 0,747 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (89,6 mg, 2,24 mmoles) (dispersión al 60% en aceite) en DMF (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 15 min, tiempo después del cual se añadió una disolución de (E)-5-fluoro-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona (200 mg, 0,373 mmoles) en DMF (1,25 ml). La disolución se agitó a 55°C durante 7,0 h antes de parar la masa de reacción sobre disolución de NH₄Cl al 25% (10 mL) a temperatura ambiente. El producto se extrajo usando acetato de etilo (15 mL x 2), y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó en vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetona 80:20 como eluyente), para rendir un semi-sólido cremoso, el cual se trituró entonces con hexanos (2,0 mL), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino (94 mg, 46%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 3H), 2,34 (br s, 1H), 2,13 (br s, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Síntesis de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído



A una disolución de 1H-indazol-6-carbaldehído (2,00 g, 13,7 mmoles), K₂CO₃ (3,79 g, 27,4 mmoles) en DMF (15 mL) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (5,91 g, 23,3 mmoles) en DMF (15 mL), y la reacción se dejó agitando por dos h. Se añadió entonces una disolución acuosa que consistía en Na₂S₂O₄ (3,30 g)/K₂CO₃ (0,20 g)/H₂O (30 mL), y la disolución se agitó durante una h. El producto se precipitó entonces vertiendo la disolución sobre agua helada (300 mL) y se recogió mediante filtración en vacío, para proporcionar después de secar 3,02 g, 81% de un polvo de color beige. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 10,11 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,34 Hz, 1H); MS ESI 272,9 [M + H]⁺, calculado para [C₈H₅IN₂O + H]⁺ 272,95.

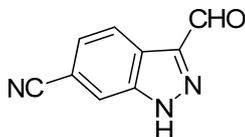
Síntesis de 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído y 3-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-carbaldehído



A una suspensión de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (3,01 g, 11,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 mL) y KOH ac. al 50% (20 mL) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (36 mg, 0,111 mmoles), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Entonces se añadió gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,3 mL, 13,3 mmoles), y la reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La disolución se transfirió entonces a un embudo de separación que contenía CH₂Cl₂ (200 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂ al 100%), para proporcionar 2,88 g, 65% del isómero N-1 (mancha de mayor elución) y 757 mg, 17% del isómero N-2 (mancha de menor elución). Isómero N-1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,042 (s, 9H); MS ESI 425,0 [M + Na]⁺, calculado para [C₁₄H₁₉IN₂O₂Si + Na]⁺ 425,02.

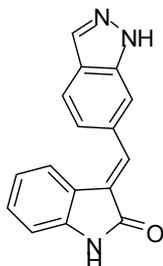
Isómero N-2: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 10,09 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,039 (s, 9H); MS ESI 425,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}]^+$ 425,02.

Síntesis de 3-formil-1H-indazol-6-carbonitrilo



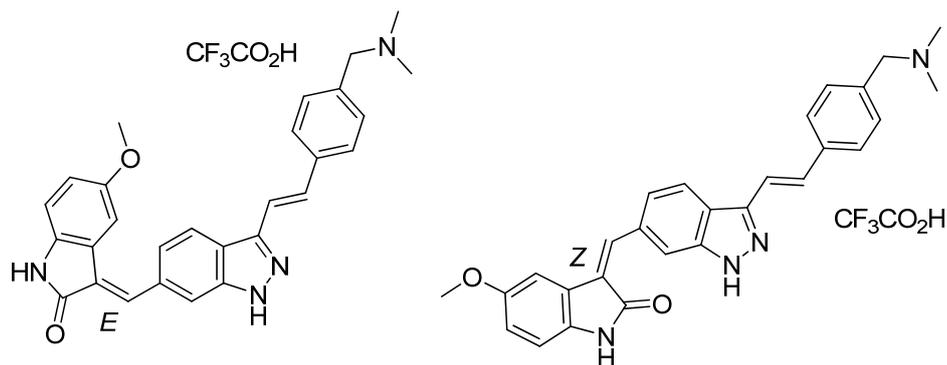
- 5 A una disolución de NaNO_2 (11,04 g, 160 mmoles) en H_2O (200 mL) se añadió 6-cianoindol (5,68 g, 40 mmoles) en una porción lentamente. La suspensión resultante se agitó durante 5 min a rt. Se añadió gota a gota HCl (32 mL, 192 mmoles, 6N) mediante un embudo de goteo durante 30 min, y el pH fue de aproximadamente 1. La suspensión resultante se agitó durante 4,5 h a rt antes de que se añadiera EtOAc (400 mL). Después de agitación durante 10 min adicionales para disolver el precipitado, las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación de los disolventes rindió 6,864 g (100%) del compuesto del título como un sólido marrón (de color café). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,70 (s, 1H, NH), 10,22 (s, 1H, CHO), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS ESI 172,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 172,0.

Síntesis de (E)-3-((1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona



- 15 El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para (E)-3-((1H-indazol-5-il)metilén)indolin-2-ona, excepto haciendo reaccionar oxindol (67 mg, 0,216 mmoles) con 1H-indazol-6-carbaldehído (73 mg, 0,238 mmoles), para obtener 32 mg, 51%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H); MS ESI 262,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 262,10.

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (E y Z)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-metilén)-5-metoxiindolin-2-ona



A. (E)-3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-indazol-6-carbaldehído

- 25 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A22A en el documento WO2010/115279, utilizando *N,N*-dimetil-1-(4-vinilfenil)metanamina (42 mg, 0,26 mmoles) y 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (70 mg, 0,17 mmoles) con calentamiento en un tubo sellado a 90°C durante la noche, en lugar de con irradiación de microondas. Se purificó mediante prepTLC (SiO_2 , MeOH al 10%/DCM), para proporcionar el compuesto del título como una goma de color anaranjado pálido (33,4 mg, 44%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10,13 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,62 (t, J = 8,03 Hz, 1H), 2,50 (s, 6 H), 0,87 (t, J = 8,03 Hz, 2H), -0,09 (s, 9 H); MS ESI 436,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$ 436,6.

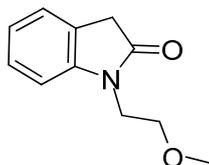
B. (E)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona

Se añadió piperidina (0,01 mL, 0,1 mmoles) a una disolución de 5-metoxiindol (52 mg, 0,32 mmoles) y (E)-3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (contaminado con TBAF del intento de desprotección previo, 95,5 mg, 0,22 mmoles) en EtOH (5 mL). La reacción se calentó entonces hasta 75°C durante 25 hrs. El disolvente se evaporó en vacío. La cromatografía (tubo SPE de sílice de 5 g, Silicycle, MeOH al 5-10% en CH₂Cl₂), proporcionó un aceite marrón (105 mg, producto contenido y TBAF mediante RMN). El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (3 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó en vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (110 mg, usado sin más purificación).

10 C. (E y Z)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-metilen)-5-metoxiindolin-2-ona

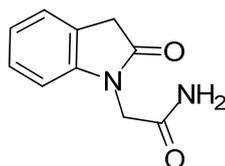
Según el método del ejemplo A22B en el documento WO2010/115279, se trató 3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (19 mg, 0,033 mmoles) con eterato de trifluoruro de boro, seguido de tratamiento con HCl 2N (agua/EtOH). Los disolventes se eliminaron en vacío usando EtOH adicional para eliminar azeotrópicamente el agua. El residuo se disolvió en MeOH/EtOAc y se filtró para eliminar el sólido, y entonces el disolvente se evaporó en vacío. La purificación mediante prep-HPLC, proporcionó el compuesto del título (isómero E, primera fracción en eluir, 94% mediante HPLC) como un sólido anaranjado (11 mg, 60%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,51 - 7,58 (m, 3 H), 7,26 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,63 (s, 3 H), 2,89 (s, 6 H); MS ESI 451,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₆N₄O₂ + H]⁺ 451,22. La segunda fracción en eluir fue el isómero Z (5 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,84 (s, 3 H), 2,89 (s, 6 H); MS ESI 451,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₆N₄O₂ + H]⁺ 451,22.

Síntesis de 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona



A una disolución de isatina (2,94 g, 20 mmoles) en DMF (40 mL) a 0°C, se añadió en porciones NaH al 60% (1,00 g, 25 mmoles). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0°C y se añadió gota a gota 1-bromo-2-metoxietano (2,35 mL, 25 mmoles) durante 2 min. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C, se calentó hasta rt y se agitó O/N. La reacción se enfrió entonces hasta 0°C, se paró con NH₄Cl sat., hielo, H₂O, se extrajo con EtOAc (150 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un líquido rojo anaranjado oscuro el cual se redisolvió en DMSO (10 mL). Se añadió gota a gota N₂H₄·xH₂O (2 mL) durante 7 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a rt, entonces 2 h a 140°C (temperatura del aceite) antes de enfriarla hasta rt. Se añadió hielo/H₂O (20 mL), seguida de HCl 6M (7 mL, 42 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a rt. Se añadió hielo/H₂O adicional (40 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: EtOAc/hex 0 a 40%), para rendir el compuesto del título como un líquido anaranjado (2,32 g, 61% durante 2 pasos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26-7,20 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H); MS ESI 191,8 [M + H]⁺, calculado para [C₁₁H₁₃NO₂ + H]⁺ 192,1.

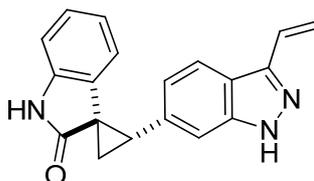
Síntesis de 2-(2-oxoindolin-1-il)acetamida



A una mezcla de isatina (5,0 g, 35 mmoles), K₂CO₃ (5,5 g, 40 mmoles) y cloroacetamida (3,74 g, 40 mmoles) en un matraz de 100 mL, se añadió DMF (25 mL). La mezcla resultante se calentó a 90°C (temperatura del aceite) durante 2 h. Después de enfriamiento hasta rt, se vertió en hielo/H₂O (200 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración con succión, para proporcionar 2-(2,3-dioxoindolin-1-il)acetamida (4,32 g) después de secar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H).

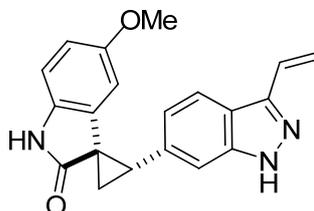
La 2-(2,3-dioxindolin-1-il)acetamida anterior (4,32 g) se redisolvió en DMSO (20 mL), y se añadió gota a gota $N_2H_4 \cdot xH_2O$ (2,5 mL) durante 10 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 5 min a rt, entonces 2 h a $140^\circ C$, antes de enfriarla hasta rt. La reacción se paró con hielo (20 mL) y HCl 6M (8 mL), y entonces se agitó durante 30 min a rt. La filtración con succión proporcionó el compuesto del título crudo (2,92 g) como un sólido amarillo claro. El producto se suspendió en EtOAc (120 mL) y se añadió H_2O (60 mL), seguida de HCl 2M (30 mL). La mezcla se separó y la filtración con succión de la capa acuosa rindió el compuesto del título como un sólido de color beige claro (1,78 g, 27% durante 2 pasos) después de secar. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (s, 1H, NH), 7,28-7,08 (m, 4H), 6,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); MS ESI 191,0 $[M + H]^+$, calculado para $[C_{10}H_{10}N_2O_2 + H]^+$ 191,1; MS ESI 174,0 $[M - NH_2]^+$, calculado para $[C_{10}H_{10}N_2O_2 - NH_2]^+$ 174,1; MS ESI 146,0 $[M - CONH_2]^+$, calculado para $[C_{10}H_{10}N_2O_2 - CONH_2]^+$ 146,1.

Síntesis de (1R*,2S*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espirociclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



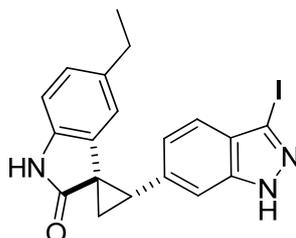
A una mezcla de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (802 mg, 2 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (462 mg, 3 mmoles) en un vial de microondas de 20 mL se añadió $PhCH_3/EtOH$ (8 mL/4 mL), seguido de Na_2CO_3 1 M (3 mL, 3 mmoles), y se añadió $Ph(PPh_3)_4$ (46 mg, 0,04 mmoles, 2% en moles) y la mezcla resultante se purgó con argón y entonces se calentó en el microondas durante 3 h a $120^\circ C$. Después de la preparación acuosa, la disolución se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía flash (hex/EtOAc 1:1), para proporcionar el compuesto del título crudo como una espuma de color amarillo claro (512 mg), la cual se usó sin más purificación. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10-6,88 (m, 5H), 6,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H); MS ESI 302,0 $[M + H]^+$, calculado para $[C_{19}H_{15}N_3O + H]^+$ 302,1.

Síntesis de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



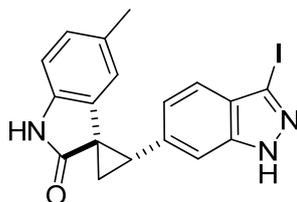
A una mezcla de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,00 g, 2,32 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 3,25 mmoles) en un vial de microondas de 20 mL se añadió $PhCH_3/EtOH$ (7 mL/3,5 mL), seguido de Na_2CO_3 1 M (3 mL, 3 mmoles). Después de agitar durante 1 min a rt, se añadió $Ph(PPh_3)_4$ (50 mg, 0,043 mmoles, 1,9% en moles), y la mezcla resultante se purgó con argón y se calentó en el microondas durante 3 h a $120^\circ C$. Esta reacción se repitió dos veces en la misma escala, y las mezclas resultantes se combinaron. La preparación acuosa proporcionó el compuesto del título crudo como una espuma/sólido anaranjado oscuro (3,10 g), que se usó sin más purificación. Una muestra de compuesto puro pudo obtenerse mediante cromatografía flash (hex/EtOAc 1:1). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 18,2$ Hz, $J = 11,4$ Hz, 1H solapando con d, $J = 6,8$ Hz, 1H; 2H total), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, solapando parcialmente con residuo de MeOH), 3,26 (s, 3H), 2,24 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); MS ESI 332,0 $[M + H]^+$, calculado para $[C_{20}H_{17}N_3O_2 + H]^+$ 332,1.

Síntesis de (1R*,2S*)-5'-etil-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



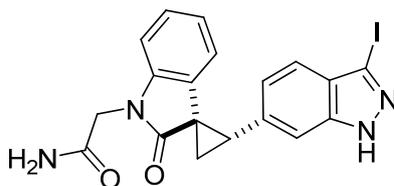
5 El compuesto del título, como un único diastereómero (710 g, 33% durante 2 pasos, triturado a partir de hex/MeOH), se obtuvo como un sólido anaranjado claro a partir de 5-etilindolin-2-ona (885 mg, 5,5 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,36 g, 5 mmoles), usando el método para la preparación de (1R*,2S*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,44 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,98 (dd, J = 8,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 0,60 (t, J = 7,4 Hz, 1H); MS ESI 430,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₁₆IN₃O + H]⁺ 430,0.

Síntesis de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



10 El compuesto del título crudo (2,06 g, 99% durante 2 pasos) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 5-metilindolin-2-ona (772 mg, 5,25 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,36 g, 5 mmoles), usando el método para la preparación de (1R*,2S*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona. La RMN indicó una mezcla 6:1 del compuesto del título y el diastereómero menor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 416,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₄IN₃O + H]⁺ 416,0.

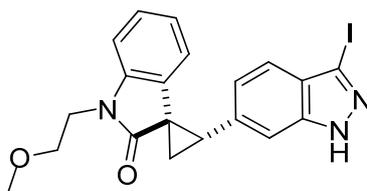
Síntesis de 2-((1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)acetamida



20 A una mezcla de 2-(2-oxoindolin-1-il)acetamida (380 mg, 2 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (544 mg, 2 mmoles) en MeOH (20 mL), se añadió piperidina (0,04 mL). La mezcla resultante se calentó a 75°C (temperatura del aceite) por 90 min. Después de enfriamiento hasta rt, el precipitado resultante se recogió mediante filtración con succión para proporcionar un sólido amarillo (850 mg).

25 A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (880 mg, 4 mmoles) y NaH al 60% (486 mg, 12 mmoles) en un matraz de 100 mL, se añadió DMF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a rt, antes de que una suspensión del sólido amarillo anterior (850 mg) en DMF (20 mL) se añadiera por medio de una pipeta. Después de la adición, la mezcla rosa resultante se agitó durante 2 h a rt y se enfrió hasta 0°C. La reacción se paró con hielo/H₂O y NH₄Cl sat. (15 mL), seguidos de hielo/H₂O hasta un volumen total de 100 mL. Después de agitación durante 2 min a rt, el precipitado resultante se recogió mediante filtración con succión, para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido rosa (805 mg, 88% durante 2 pasos) después de secar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ □□□13,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H, NH), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,03 ppm), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,06 ppm), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 18,4 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H); MS ESI 459,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₁₅IN₄O₂ + H]⁺ 459,0.

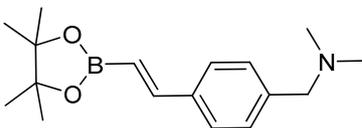
Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



35 El compuesto del título crudo (750 mg, 82% durante 2 pasos) se obtuvo como un sólido de color beige claro a partir de 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona (382 mg, 2 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (544 mg, 2 mmoles), usando el método para la preparación de (1R*,2S*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona. La RMN indicó una mezcla 6:1 del compuesto del título y el diastereómero menor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ

13,48 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,25 (s, 3H y t, J = 8,6 Hz, 1H solapando; 4H total), 2,37 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 9,0 Hz, J = 5,0 Hz, 1H); MS ESI 460,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₀H₁₈IN₃O₂ + H]⁺ 460,0.

5 Síntesis de (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina



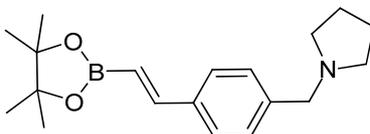
Se añadió ácido acético glacial (3 gotas) a una mezcla de 4-etinilbenzaldehído (250,7 mg, 1,93 mmoles), dimetilamina

10 (2 M en THF, 1,5 mL, 3,0 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (617 mg, 2,91 mmoles) en DCE (6,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a rt. La reacción se paró con NaHCO₃ acuoso saturado (~40 mL). El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (100 mL, entonces 2 x 50 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en vacío. La purificación sobre Isolera de Biotage (sílice, NH₃ 2M 0-3% - metanol/CH₂Cl₂), proporcionó 1-(4-etinilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (280,1 mg, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,24 (s, 6H).

15 Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,20 mL, 8,23 mmoles) a una disolución purgada con argón de 1-(4-etinilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (262 mg, 1,65 mmoles) y HRuCl(CO)(PPh₃)₃ (104,1 mg, 0,11 mmoles) en tolueno

20 (9,0 mL). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 12 h. El producto se extrajo en Et₂O (250 mL), y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂ 50-100% en Et₂O), proporcionó (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (402 mg, conteniendo 20% de impureza de pinacol mediante ¹H RMN, 68% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 288,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₂₆BNO₂ + H]⁺ 288,2.

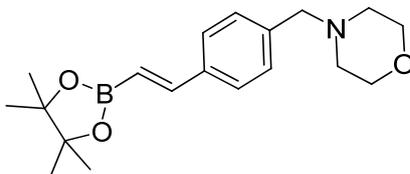
25 Síntesis de ((E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina



30 Se añadió ácido acético glacial (0,2 mL) a una mezcla de 4-etinilbenzaldehído (1 g, 7,5 mmoles), pirrolidina (1,2 mL, 15 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (2,5 g, 11,5 mmoles) en DCE (35 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La reacción se paró con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó en vacío, para proporcionar 1-(4-etinilfenil)pirrolidina en rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,51 (bs, 4H), 1,80 (bs, 4H).

35 A una disolución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,9 g, 15 mmoles) en tolueno (20 mL) se añadió 1-(4-etinilfenil)pirrolidina (1 g, 5 mmoles) y HRuCl(CO)(PPh₃)₃ (120 mg, 0,11 mmoles) bajo argón. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 4 h. El producto se extrajo en EtOAc (250 mL), y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó en vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH 0-20%/EtOAc), proporcionó el compuesto del título (1,2 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,15 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (bs, 4H), 1,79 (bs, 4H), 1,32 (s, 12H).

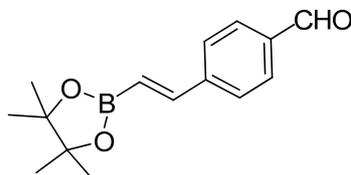
40 Síntesis de (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina



El compuesto del título (4,35 g, 71%) se obtuvo como un sólido de color blanco a amarillo a partir de 4-(4-bromobencil)morfolina (4,18 g, 16,3 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3 mL, 17,7 mmoles, 1,1 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 30 mL, 1% en moles de Pd(P^tBu)₃)₂,

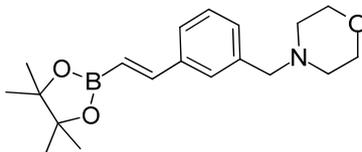
80°C,
1 h). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,47-2,42 (m, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 330,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BNO}_3 + \text{H}]^+$ 330,2.

5 Síntesis de (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído



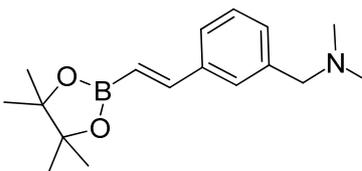
10 El compuesto del título (498 mg, 71%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 4-bromobenzaldehído (500 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH_3 = 8 mL, 2% en moles de $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, 80°C, O/N). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,34 (s, 12H); MS ESI 258,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BO}_3 + \text{H}]^+$ 259,1.

Síntesis de (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina



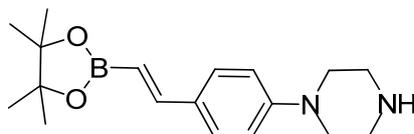
15 A una mezcla de 3-etinilbenzaldehído (650 mg, 5 mmoles) y morfolina (0,87 mL, 10 mmoles) en DCE (15 mL) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,325 g, 6,25 mmoles), seguido de AcOH (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La preparación acuosa seguida de extracción con EtOAc , proporcionó 4-(3-etinilbencil)morfolina cruda (0,98 g) como un aceite marrón claro. El compuesto del título (1,75 g, rendimiento cuantitativo durante 2 pasos) se obtuvo como un aceite marrón claro, usando el método (PhCH_3 = 12 mL, 1% en moles de $\text{HRuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, 50°C, 2 h) para la preparación del ejemplo A42A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,52-2,42 (m, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 330,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BNO}_3 + \text{H}]^+$ 330,2.

Síntesis de (E)-N,N-dimetil-1-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina



25 El compuesto del título (1,36 g, rendimiento cuantitativo durante 2 pasos) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 3-etinilbenzaldehído (520 mg, 4 mmoles) y Me_2NH (2 M en THF, 3 mL, 6 moles), usando el método (PhCH_3 = 12 mL, 2% en moles de $\text{HRuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, 50°C, 2 h) para la preparación de (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,53-2,43 (m, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 288,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BNO}_2 + \text{H}]^+$ 288,2.

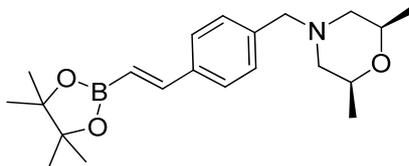
Síntesis de (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina



35 El compuesto del título (267 mg, 68%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 1-(4-bromofenil)piperazina (653 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH_3 = 12 mL, 2% en moles de $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, 80°C, 2 h). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,86 (d, J = 18,8 Hz, 1H),

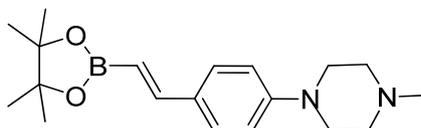
3,17-3,11 (m, 4H), 2,90-2,84 (m, 4H), 1,22 (s, 12H); MS ESI 315,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₂₇BN₂O₂ + H]⁺ 315,2.

Síntesis de Cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina



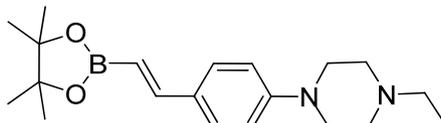
- 5 El compuesto del título (2,52 g, 71%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-(4-bromencil)-cis-2,6-dimetilmorfolina (2,82 g, 10 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,85 mL, 11 mmoles, 1,1 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 25 mL, 1% en moles de Pd(P^tBu₃)₂, 80°C, 2 h).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,70 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 358,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₁H₃₂BNO₃ + H]⁺ 358,2.

Síntesis de (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina



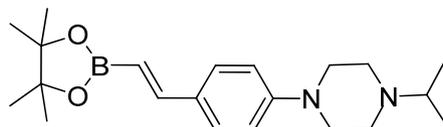
- 15 El compuesto del título (674 mg, 76%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 1-(4-bromofenil)-4-metilpiperazina (691 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 10 mL, 2% en moles de Pd(P^tBu₃)₂, 80°C, 2 h).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,26-3,33 (m, 4H), 2,65-2,59 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); MS ESI 329,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₂₉BN₂O₂ + H]⁺ 329,2.

20 Síntesis de (E)-1-etil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina



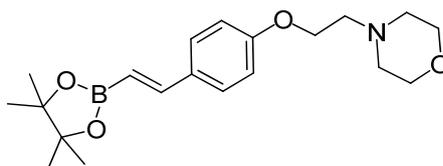
- 25 El compuesto del título (601 mg, 65%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 1-(4-bromofenil)-4-etilpiperazina (729 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 12 mL, 2% en moles de Pd(P^tBu₃)₂, 80°C, 2 h).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ESI 343,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₀H₃₁BN₂O₂ + H]⁺ 343,2.

Síntesis de (E)-1-isopropil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina



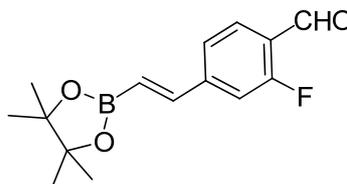
- 30 El compuesto del título (504 mg, 52%) se obtuvo como un sólido anaranjado claro a partir de 1-(4-yodofenil)-4-isopropilpiperazina (894 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 10 mL, 2% en moles de Pd(P^tBu₃)₂, 80°C, O/N).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,76-2,66 (m, 5H), 1,32 (s, 12H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 357,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₁H₃₃BN₂O₂ + H]⁺ 357,3.

Síntesis de (E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)morfolina



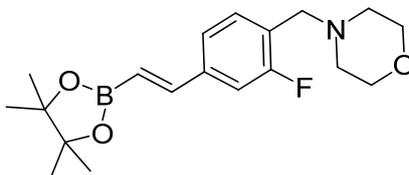
- 5 El compuesto del título (902 g, 72%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-(2-(4-bromofenoxi)etil)morfolina (1 g, 3,50 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,6 mL, 3,58 mmoles, 1,02 eq.), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 12 mL, 2% en moles de Pd(P^tBu₃)₂, 80°C, O/N). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,88 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 4H), 2,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 4H), 1,15 (s, 12H); MS ESI 360,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₀H₃₀BNO₄ + H]⁺ 360,2.

Síntesis de (E)-2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído



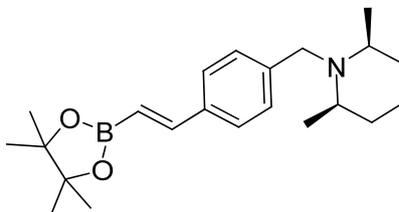
- 10 El compuesto del título (610 mg, 55%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (812 mg, 4 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,8 mL, 4,8 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 10 mL, 1% en moles de Pd(P^tBu₃)₂, 80°C, 1,5 h). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,35 ppm), 7,35 (d, J = 17,2 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,36 ppm), 7,26 (d, J = 11,2 Hz, 1H, solapando parcialmente con residuo de CDCl₃), 6,32 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H).

Síntesis de (E)-4-(2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina



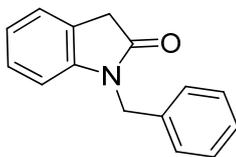
- 20 A una mezcla de (E)-2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (0,61 g, 2,2 mmoles) y morfolina (0,3 mL) en DCE (20 mL) se añadió NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3 mmoles), seguido de AcOH (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La reacción se paró con NaHCO₃ sat. (10 mL), H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los disolventes se eliminaron en vacío, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (0,72 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 4H), 1,14 (s, 12H); MS ESI 348,2 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₂₇BFNO₃ + H]⁺ 348,2.

- 25 Síntesis de cis-2,6-dimetil-1-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)piperidina



- 30 El compuesto del título (0,45 g, 55%) se obtuvo como un aceite amarillo claro a partir de 4-(4-bromobencil)-cis-2,6-dimetilpiperidina (0,60 g, 2,13 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,44 mL, 2,6 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51A (PhCH₃ = 10 mL, 2,5% en moles de Pd(P^tBu₃)₂, 80°C, 75 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H, solapando parcialmente con el pico a 7,40 ppm), 7,40 (d, J = 18,8 Hz, 1H, solapando parcialmente con los picos a 7,43 ppm y 7,36 ppm), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H, solapando parcialmente con el pico a 7,40 ppm), 6,14 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,40-1,28 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 356,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₂H₃₄BNO₂ + H]⁺ 356,3.

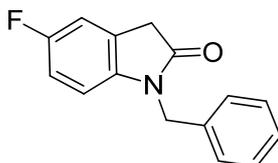
Síntesis de N-Bencil-oxindol



Preparado según el procedimiento de la bibliografía (C. Martin y E. M. Carreira, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 11505-11515). Una disolución agitada de isatina (10,0 g, 68 mmoles) en DMF seca (125 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 2,86 g, 71,5 mmoles) en 10 porciones, la disolución anaranjada volviéndose rápidamente de color morado. Cuando no se observó más producción de gas, se añadió mediante jeringa bromuro de bencilo (13,4 g, 78,0 mmoles). Se observó un cambio de color de negro a anaranjado dentro de 20 min. Se añadió agua (300 mL) con agitación, y el precipitado rojo-anaranjado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y un poco de etanol frío. El sólido se recrystalizó entonces a partir de etanol hirviendo (300 mL), para rendir N-bencilisatina (13,7 g, 85%) como agujas rojas largas.

Se mezcló N-bencilisatina (13,0 g, 55 mmoles) con hidrato de hidrazina (60 mL), y se puso en un baño de aceite. La mezcla se calentó en etapas hasta 125°C, volviéndose primero un lodo verde, entonces amarilla con grumos de un sólido pegajoso. Después de un total de 5 h a 125°C, la mezcla se enfrió y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron dos veces con H₂SO₄ ac. 1,0 M y una vez cada una con salmuera semi-saturada, entonces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para rendir un sólido amarillo pálido. La re-precipitación a partir de éter/pentano, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (9,6 g, 75%). Los datos espectrales concuerdan con los valores de la bibliografía (C. Martin y E. M. Carreira, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 11505-11515).

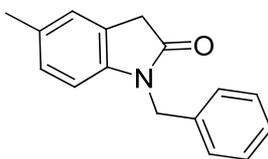
20 Síntesis de 1-Bencil-5-fluoroindolin-2-ona



De una manera similar al método de N-bencilisatina, 5-fluoroisatina (10,0 g, 60,5 mmoles) rindió 5-fluoro-N-bencilisatina como un polvo rojo anaranjado (14,5 g, 93%). El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,21 (m, 5H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,89 (s, 2H); MS ESI 255,9 [M + H]⁺, calculado para [C₁₅H₁₀FNO₂ + H]⁺ 255,07.

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método del N-bencil-oxindol, usando 5-fluoro-N-bencilisatina (14,5 g, 56,8 mmoles). La trituration usando Et₂O:hexano, rindió el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (10,3 g, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,26 (m, 5H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS ESI 241,9 [M + H]⁺, calculado para [C₁₅H₁₀FNO₂ + H]⁺ 241,09.

30 Síntesis de 1-Bencil-5-metilindolin-2-ona

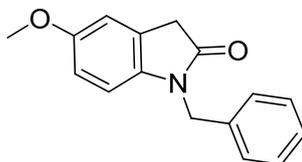


A una mezcla de 5-metilisatina (8,05 g, 50 mmoles) y K₂CO₃ (8,16 g, 60 mmoles) en DMF (100 mL), se añadió BnBr (6,5 mL, 55 mmoles) gota a gota durante 2 min. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 75°C durante 1,5 h. Después de enfriamiento hasta rt, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo (250 mL), se lavó con H₂O (50 mL) y se agitó durante 5 min. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración con succión y se secaron al aire, para proporcionar 1-bencil-5-metilisatina como un sólido rojo oscuro. MS ESI 252,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₆H₁₃NO₂ + H]⁺ 252,1.

Se suspendió 1-bencil-5-metilisatina en DMSO (100 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5 mL) durante 5 min. Después de la adición, la disolución de color rojo claro resultante se calentó a 120°C durante 2 h y entonces a 140°C durante 5 h. Después de enfriamiento hasta rt, se vertió en un matraz Erlenmeyer de 1L, se lavó con H₂O (50 mL), y se añadió hielo hasta un volumen total de aproximadamente 300 mL. Se añadió HCl

(50 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 2, entonces 100 mL), y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄). La eliminación de los disolventes seguida de desecación bajo alto vacío durante 2 días, proporcionó el compuesto del título como un sólido rojo oscuro (12,53 g, rendimiento cuantitativo durante 2 pasos, contenía cierta cantidad de residuo de DMSO). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,29 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); MS ESI 238,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₆H₁₅NO + H]⁺ 238,1.

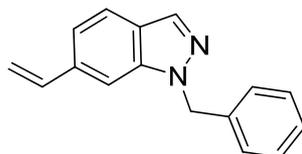
Síntesis de 1-Bencil-5-metoxiindolin-2-ona



Una disolución agitada de 5-metoxiasatina (5,0 g, 28 mmoles) en DMF seca (40 mL) se enfrió lentamente en un baño de hielo antes de la adición de hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 1,7 g, 42 mmoles), la disolución de color rojo oscuro volviéndose rápidamente de color negro. Después de agitación durante 20 min, se añadió BnBr (3,7 mL, 31 mmoles) a la mezcla de reacción mediante jeringa, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió agua (150 mL) con agitación, y el precipitado rojo oscuro resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua, para proporcionar 1-bencil-5-metoxiindolino-2,3-diona como un sólido rojo oscuro (6,1 g, 81%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). MS ESI 268,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₆H₁₃NO₃ + H]⁺ 268,09.

Una disolución de 1-bencil-5-metoxiindolino-2,3-diona (6,1 g, 23 mmoles) e hidrato de hidrazina (grado 50-60%, 2,9 mL, aproximadamente 2 eq.) en DMSO (15 mL), se calentó hasta 140°C en un baño de aceite. Después de 3 h, la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces (30 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂SO₄ 2 M y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para rendir el producto crudo como un aceite marrón viscoso. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20-50% en hexano), para rendir el compuesto del título como un aceite marrón (5,0 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 2H). MS ESI 254,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₆H₁₅NO₂ + H]⁺ 254,1.

Síntesis de N1-Bencil-6-vinil-1H-indazol



Método 1: una mezcla de N1-bencil-6-bromo-1H-indazol (10,2 g, 35,5 mmoles) y NaOH (4,3 g, 107 mmoles) en THF/agua (9:1, 350 mL), se purgó con nitrógeno. En un matraz separado, se agitaron Pd(OAc)₂ (0,16 g, 0,7 mmoles, 2% en moles) y PPh₃ (0,37 g, 1,4 mmoles, 4% en moles) juntos en THF seco purgado con nitrógeno (35 mL) durante 10 min, formando una disolución roja con cierta cantidad de sólidos suspendidos. Se añadieron éster de pinacol de ácido vinilborónico (7,5 mL, 44,4 mmoles) y la disolución del catalizador a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se purgó una vez más con nitrógeno. La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 65°C; la TLC indicó el consumo del material de partida dentro de 7 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del THF, y entonces se diluyó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y EtOAc (250 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (4 x 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron (a 70°C/20 mbares), para rendir el producto crudo. Éste se cromatografió sobre sílice usando EtOAc a 10-20% en ciclohexano, para rendir el compuesto del título (7,5 g, 90%) como un aceite amarillo que se solidificó en reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 5H), 7,18 – 7,13 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,26 (d, J = 10,9 Hz, 1H). MS (ES⁺): 235 ([M+H]⁺); calculado para [C₁₆H₁₄N₂ + H]⁺ 235,1.

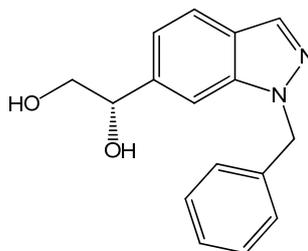
Método 2: usando 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano: una mezcla de N1-bencil-6-bromo-1H-indazol (1,44 g, 5,0 mmoles) y NaOH (0,4 g, 10,0 mmoles) en THF/agua (5:1, 15 mL) se purgó con nitrógeno. En un matraz separado, se agitaron Pd(OAc)₂ (11 mg, 0,05 mmoles, 1% en moles) y PPh₃ (26 mg, 0,1 mmoles, 2% en moles) juntos en THF purgado con nitrógeno (2,5 mL) durante 10 min, formando una disolución roja con cierta cantidad de sólidos suspendidos. El THF usado era de grado HPLC y sin inhibidores; se desconoce el efecto del THF de menor grado o estabilizado. Se añadieron 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (1,12 mL, 6,5 mmoles) y la disolución de catalizador a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se purgó una vez más con nitrógeno. La mezcla se

calentó en un baño de aceite ajustado a 65°C; se continuó el calentamiento durante 24 h, pero la reacción concluye probablemente en menos de 8 h. La mezcla cruda se combinó entonces con una segunda reacción paralela de la misma escala, en donde se había usado una mayor dilución. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del THF, y entonces se diluyó con agua, salmuera y ciclohexano. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más ciclohexano hasta que la TLC indicó que todo el producto deseado había sido extraído (3-4 extractos). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y entonces se hicieron pasar a través de una almohadilla de sílice de 1 cm para eliminar el material de línea base. Cualquier producto que quedara sobre la sílice se eluyó usando EtOAc al 10% en ciclohexano (Rf de 0,15 en este eluyente). El eluato combinado se concentró, para rendir el compuesto del título (2,05 g, 88%) como un aceite amarillo que solidificó en reposo y era de pureza suficiente para usarse en reacciones subsiguientes.

Método 3: se procesó N1-bencil-6-bromo-1H-indazol (la mitad del material crudo obtenido en el método 3 anterior) en dos lotes, como sigue: una mezcla del N1-bencil-6-bromo-1H-indazol crudo (153 g, conteniendo un máximo de 0,5 moles asumiendo 100% de rendimiento en bencilación/equilibración) y NaOH (40 g, 1,0 mol) en THF/agua (5:1, 1,5 L; THF sin inhibidor de grado HPLC), se purgó con nitrógeno. En un matraz separado, se agitaron juntos Pd(OAc)₂ (1,13 g, 5,0 mmoles, 1% en moles) y PPh₃ (2,6 g, 10,0 mmoles, 2% en moles) en THF purgado con nitrógeno (250 mL) durante 10 min, formando una disolución roja con cierta cantidad de sólidos suspendidos. Se añadieron 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (112 mL, 0,65 moles) y la disolución de catalizador a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se purgó una vez más con nitrógeno. La mezcla se calentó durante la noche en un baño de aceite ajustado a 60°C. La ¹H RMN de una muestra indicó que quedó cierta cantidad del material de partida, y de esta manera se añadió donante de vinilo adicional (30 mL) para llevar la reacción a término. Ambos lotes de mezcla se combinaron, y la mezcla se concentró bajo presión reducida, para eliminar la mayor parte del THF, y entonces se diluyó con agua, salmuera y ciclohexano. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más ciclohexano, hasta que la TLC indicó que todo el producto deseado había sido extraído (total de 3,5 L de ciclohexano). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y entonces se hicieron pasar a través de una almohadilla de sílice de 2 cm para eliminar el material de línea base. Cualquier producto que quedara sobre la sílice se eluyó usando EtOAc al 10% en ciclohexano (Rf de 0,15 en este eluyente). El eluato combinado se concentró, para rendir 309 g de un aceite crudo que comprendía el compuesto del título, un poco del diol derivado del donante de vinilo, y varias impurezas que contenían bencilo.

Método 4: una reacción adicional llevada a cabo usando N1-bencil-6-bromo-1H-indazol destilado (64,3 g, 0,144 moles), rindió la conversión completa sin la necesidad de una porción adicional de donante de vinilo, y proporcionó N1-bencil-6-vinil-1H-indazol semi-crudo (55,5 g, cuantitativo), el cual se usó sin más purificación a continuación.

Síntesis de (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol



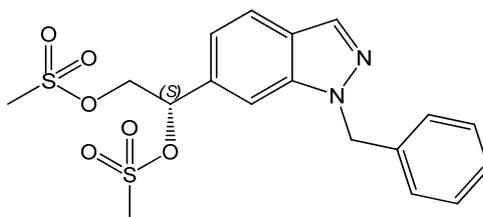
Método 1: se pusieron K₃Fe(CN)₆ (16,7 g, 51,0 mmoles), K₂CO₃ (7,05 g, 51,0 mmoles), (DHQ)₂PHAL (0,13 g, 0,17 mmoles, 1% en moles) y K₂OsO₄·2H₂O (12,8 mg, 0,034 mmoles, 0,2% en moles) en un matraz de fondo redondo. Se añadió una mezcla de ^tBuOH y agua (1:1, 160 mL), formando una mezcla bifásica clara tras la agitación. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, resultando en precipitación parcial, antes de la adición de N1-bencil-6-vinil-1H-indazol en polvo (4,0 g, 17,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó vigorosamente en un baño de hielo durante 5 h, punto en el cual no era visible más sólido, y la TLC indicó el consumo del material de partida. La reacción se paró mediante la adición de metabisulfito de sodio (40 g), causando la efervescencia resultante que la mezcla de reacción se derramara excesivamente en el baño de hielo. El material restante se añadió al baño de hielo, y la mezcla resultante (que contenía aproximadamente 1 L de agua y hielo) se agitó durante la noche, calentando lentamente. Se añadieron celite y CH₂Cl₂ (200 mL), y la mezcla se agitó concienzudamente y entonces se filtró. Los sólidos se lavaron concienzudamente con más CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). El filtrado bifásico se separó, y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (4 x 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de sílice (1 cm de profundidad x 8 cm de diámetro), eluyendo con más EtOAc, para remover el material de línea base. El eluato se concentró y se destiló con tolueno para eliminar las trazas de ^tBuOH. Finalmente, el residuo se recrystalizó a partir de tolueno caliente (10 mL/g), para rendir el compuesto del título como agujas blancas (3,87 g, 84%, 98,8% de e.e.), con el enantiómero principal (S) eluyendo a 16,8 min (Daicel Chiralpak IB (250 x 4,6 mm); isocrático EtOH al 10% en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aproximadamente 22°C); detección: 254, 230, 210 nm); a partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (R) fue de 14,8 min usando este

método, y N1-bencil-6-vinil-1H-indazol eluyó a 5,4 min. Los datos del espectro de masa y la ^1H RMN fueron idénticos al 1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol racémico obtenido anteriormente. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 13^\circ$ (c 1,018, MeOH).

5 Método 2: se dihidroxiló N1-bencil-6-vinil-1H-indazol semi-crudo (método 4 anterior, 55,5 g) de una manera similar para rendir, después de recristalización para obtener 2 cosechas de sólido, (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol puro (38 g, cuantitativo).

Método 3: se pusieron $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (0,98 kg, 3 moles), K_2CO_3 (0,55 kg, 3 moles), $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (3,9 g, 5,0 mmoles) y $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,37 g, 1 mmol) en un recipiente de reacción con tapón sujeto con abrazadera de presión de 10 L equipado con agitador superior. Se añadió una mezcla de $t\text{BuOH}$ y agua (1:1, 7,5 L), formando una mezcla bifásica clara tras la agitación. La mezcla se enfrió usando un enfriador Haake EK90, resultando en precipitación parcial, antes de la adición del N1-bencil-6-vinil-1H-indazol crudo (aproximadamente 0,7-0,8 moles). La mezcla resultante se agitó vigorosamente, pero se solidificó puesto que había espacio insuficiente para la circulación apropiada en el baño de enfriamiento, y la temperatura real disminuyó hasta alrededor de -20°C cuando se dejó durante el fin de semana. Poca conversión fue evidente. Para acelerar la reacción, se añadieron más $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (2,5 mmoles) y $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,5 mmoles), y la mezcla se dejó calentando hasta aproximadamente 10°C ; la reacción procedió entonces satisfactoriamente. La reacción se paró mediante la adición en porciones de metabisulfito de sodio (1,5 kg). La mezcla se agitó durante 1 h a rt, tornándose casi clara, y entonces se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar el OsO_2 precipitado. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (4 extractos, volumen final de 7 L), y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se recristalizó a partir de tolueno caliente (10 mL/g); se recogieron dos cosechas del compuesto del título, de 98,7% y 98,0% de e.e., sumando en total 163,7 g (55% a partir de 6-bromo-1H-indazol).

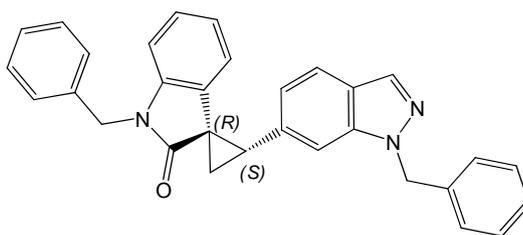
Síntesis de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metansulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico



25 Método 1: una disolución de (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol (3,75 g, 14,0 mmoles, 98,8% de e.e.) y Et_3N (4,9 mL, 35,0 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (350 mL), se enfrió en un baño de hielo antes de la adición gota a gota de MsCl (2,17 mL, 28,0 mmoles) durante 10 min. La mezcla resultante se dejó agitando durante 30 min. Después de dilución con más CH_2Cl_2 (250 mL), la disolución se lavó con HCl ac. 1,0 M frío (2 x 50 mL), NaHCO_3 ac. sat. (50 mL) y salmuera (50 mL), y entonces se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución se vertió sobre una almohadilla de sílice corta (1 cm de profundidad x 8 cm de diámetro) bajo succión. El filtrado inicial no contenía cantidad alguna del producto; éste se eluyó posteriormente con 1:1 de $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. El eluato se concentró bajo presión reducida, para rendir el compuesto del título (5,98 g, ~ cuantitativo) como un sólido blanco. Los datos del espectro de masa y la ^1H RMN fueron idénticos a los del éster 2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metansulfoniloxi-etílico de ácido metanosulfónico racémico obtenido anteriormente. El e.e. de este lote de material no se determinó en esta etapa, pero se llevó más adelante hasta el siguiente paso. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 58^\circ$ (c 0,73, CHCl_3).

Método 2: una disolución de (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol (134 g, 0,5 moles, ~98% de e.e.) y Et_3N (174 mL, 1,25 moles) en CH_2Cl_2 (2,5 L), se enfrió en un baño de hielo antes de la adición lenta de MsCl (81,3 mL, 1,05 moles) durante aprox. 1 h. La temperatura interna se incrementó hasta un máximo de 11°C . La mezcla resultante se dejó agitando durante 30 min. La reacción se paró con HCl ac. 1,0 M frío (400 mL), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con más HCl ac. 1,0 M frío, NaHCO_3 ac. y salmuera, y entonces se secó sobre MgSO_4 . La disolución se vertió sobre una almohadilla de sílice corta bajo succión. Parte del producto eluyó de la sílice durante esta filtración, y el resto se eluyó usando 1:1 de $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 L). El eluato se concentró bajo presión reducida, para rendir un sólido blanco duro. Éste se trituró con Et_2O (800 mL) durante la noche. El polvo blanco fino se recogió mediante filtración y se lavó con más Et_2O (2 x 100 mL), para rendir el compuesto del título (184,2 g, 87%, 99% de e.e.), con el enantiómero principal (S) eluyendo a 13,4 min (Daicel Chiralpak IB (250 x 4,6 mm); isocrático EtOH al 30% en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aproximadamente 22°C); detección: 254, 230, 210 nm); a partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (R) fue de 14,4 min usando este método. El filtrado contenía sólo una pequeña cantidad de producto de bajo e.e., y se desechó.

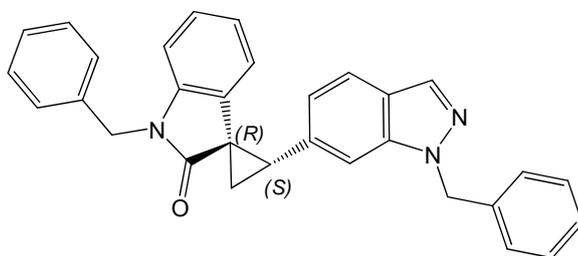
50 Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



Método 1: una disolución de N-bencil-oxindol (3,57 g) en THF seco (120 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de NaH (60% en peso en aceite mineral, 1,92 g, 48,0 mmoles) en cuatro porciones; la disolución adquirió rápidamente un color morado intenso. Después de 30 min, se añadió una disolución de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metansulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico (6,79 g, 16,0 mmoles, ~98,5% de e.e., previamente destilada dos veces con THF seco) en THF seco (80 mL), mediante bombeo con jeringa durante un período de 1 h. La TLC indicó una rápida conversión a un único compuesto con Rf de 0,45 (EtOAc al 25% en ciclohexano, eluido dos veces; Rf de 0,5 y Rf de 0,2 de los materiales de partida). Después de agitación durante 2 h, la mezcla se vertió en NH₄Cl ac. sat. (50 mL), se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (100 mL). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más porciones de EtOAc (4 x 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, para rendir un producto crudo que, mediante ¹H RMN, pareció consistir casi exclusivamente en el compuesto del título. El producto crudo se hizo pasar a través de una almohadilla de sílice corta (1 cm de profundidad x 5 cm de diámetro), eluyendo con 1:1 de EtOAc en ciclohexano. El residuo se trituró con n-heptano (3 x 50 mL) para eliminar el aceite mineral y se destiló con tolueno, para rendir el compuesto del título (7,0 g, hasta 90% de rendimiento) como un sólido vítreo que contenía cierta cantidad de disolvente. La HPLC indicó una pureza óptica de 98% de e.e. con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 13,3 minutos (Daicel Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm; isocrático EtOH al 10% en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aproximadamente 22°C); detección: 254, 230, 210 nm); a partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 12,1 min usando este método. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 6,99 (td, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H). MS (ES⁺): 456 ([M+H]⁺), calculado para [C₃₁H₂₅N₃O + H]⁺ 456,2.

Método 2: en una serie separada de experimentos individuales llevados a cabo de una manera similar al método 1, pero no realizando cromatografía en columna alguna, usando entre 20-45 g de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metansulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico por lote, se obtuvo un total de 133,8 g, 315 mmoles. Algunos lotes se combinaron y se hicieron pasar a través de un tapón de sílice para eliminar las trazas del material de línea base antes del uso, pero esto no pareció tener ninguna influencia en las reacciones subsiguientes. El producto crudo se aisló como un sólido espumoso (174,1 g, conteniendo aceite mineral del hidruro de sodio que representó aproximadamente el 10% de cada producto crudo, así como cantidades variables de EtOAc, rendimiento promedio estimado >80% sobre la base de las purzas estimadas de los lotes individuales). El material se usó posteriormente sin más purificación.

Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

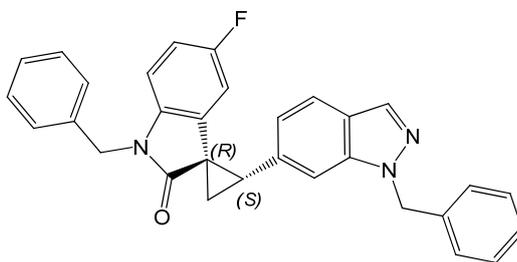


Método 1: una disolución de N-bencil-oxindol (3,57 g) en THF seco (120 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de NaH (60% en peso en aceite mineral, 1,92 g, 48,0 mmoles) en cuatro porciones; la disolución adquirió rápidamente un color morado intenso. Después de 30 min, se añadió una disolución de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metansulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico (6,79 g, 16,0 mmoles, ~98,5% de e.e., destilada previamente dos veces con THF seco) en THF seco (80 mL), mediante bombeo con jeringa durante un período de 1 h. La TLC indicó una conversión rápida a un único compuesto con Rf de 0,45 (EtOAc al 25% en ciclohexano, eluido dos veces; Rf de 0,5 y Rf de 0,2 de los materiales de partida). Después de agitación durante 2 h, la mezcla se vertió en NH₄Cl ac. sat. (50 mL), se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (100 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con más porciones de EtOAc (4 x 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para rendir un producto crudo que, mediante ¹H RMN, pareció consistir casi exclusivamente en el compuesto del título. El producto crudo se hizo pasar a través de una almohadilla de sílice corta

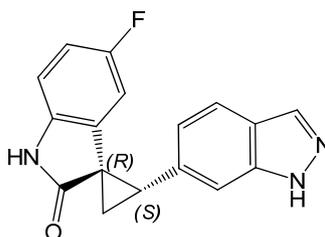
(1 cm de profundidad x 5 cm de diámetro), eluyendo con 1:1 de EtOAc en ciclohexano. El residuo se trituró con n-heptano (3 x 50 mL) para eliminar el aceite mineral y se destiló con tolueno, para rendir el compuesto del título (7,0 g, hasta 90% de rendimiento) como un sólido vítreo que contenía cierta cantidad de disolvente. La HPLC indicó una pureza óptica de 98% de e.e. con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 13,3 min (Daicel Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm; isocrático EtOH al 10% en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aproximadamente 22°C); detección: 254, 230, 210 nm); a partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 12,1 min usando este método. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 6,99 (td, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H). MS (ES⁺): 456 ([M+H]⁺), calculado para [C₃₁H₂₅N₃O + H]⁺ 456,2.

15 Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



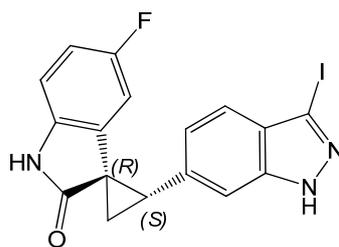
El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etan-1,2-diilo (501,4 mg, 1,181 mmoles) y 1-bencil-5-fluoroindolin-2-ona (285,0 mg, 1,181 mmoles). La purificación usando Isolera de Biotage (columna SNAP de 25 g, EtOAc al 25-100% en hexano), rindió el compuesto del título como un sólido de color crema (352 mg, 63%; 97% de e.e.) con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 7,03 min (Phenomenex Lux 5μ Cellulose-1 (150 x 4,6 mm), isocrático 1,0 mL/min de EtOH al 80% en hexano durante 1,0 min, entonces gradiente de EtOH 80-90% en hexano durante 10 min). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 5,95 min usando este método. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 8H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,62 (m, 2H), 5,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,0, 3,2 Hz, 1H). MS ESI 474,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₂₄FN₃O + H]⁺ 474,2.

Síntesis de (1R,2S)-5'-fluoro-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



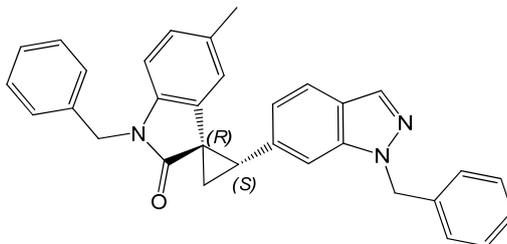
El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de síntesis quiral del ejemplo A4, usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (560 mg, 1,18 mmoles). La purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc 5-95% en hexano, proporcionó el compuesto del título como un sólido cremoso (179 mg, 52%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,46 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,30-2,71 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H); MS ESI 294,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₂FN₃O + H]⁺ 294,10.

Síntesis de (1R,2S)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



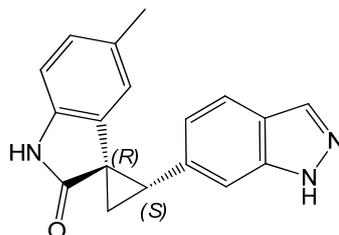
El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de síntesis quiral del ejemplo A10, usando (1R,2S)-5'-fluoro-2-(1H-indazol-6-yl)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (240 mg, 0,818 mmoles). La purificación usando Isolera de Biotage con columna SNAP de 25 g con EtOAc 5-90% en hexano, rindió el compuesto del título como un sólido de color crema (195 mg, 57%; 97% de e.e.) con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 3,7 min (Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-2 (150 x 4,6 mm); isocrático EtOH al 25% en n-hexano; 1,5 mL/min; 24°C; detección: 254 nm). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 3,2 minutos usando este método. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H); MS ESI 420,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₁FIN₃O + H]⁺ 420,0.

Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-yl)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A un matraz de fondo redondo de 250 mL cargado con NaH al 60% (1,20 g, 30 mmoles) se añadió THF anhidro (20 mL), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió una disolución de 1-bencil-5-metilindolin-2-ona (2,37 g, 10 mmoles) en THF seco (25 mL) durante 2 min, seguida de lavado con THF (5 mL). Después de agitación durante 20 min a 0°C, se añadió una disolución de dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-yl)etan-1,2-diilo (4,24 g, 10 mmoles) en THF seco (45 mL) gota a gota a través de un embudo de goteo durante 40 min, seguida de lavado con THF (5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0°C (la TLC mostró el término de la reacción), y entonces se dejó O/N a rt. Después de enfriamiento hasta 0°C, la mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer que contenía hielo (100 mL) y NH₄Cl sat. (30 mL), y se extrajo con EtOAc (150 mL x 2) y se secó (Na₂SO₄). Después de la eliminación de los disolventes, el residuo se transfirió a un RBF de 100 mL usando 30 mL de EtOAc y se formaron cristales. La filtración con succión proporcionó el compuesto del título como un sólido de color beige (1,537 g). El filtrado se concentró y se purificó mediante Isolera de Biotage (EtOAc 20-30% en hexano) y se trituró con EtOAc/hexano, para proporcionar una 2^a cosecha como un sólido blanquecino (1,560 g). El filtrado se purificó usando el procedimiento anterior, para proporcionar la 3^a cosecha como un sólido de color beige (115 mg). Total de 3,212 g (68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 9H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 16,8 Hz, 1H, solapando parcialmente con s a 5,59), 5,59 (s, 1H, solapando parcialmente con d a 5,62), 5,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 470,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₂₇N₃O + H]⁺ 470,2.

Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-yl)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

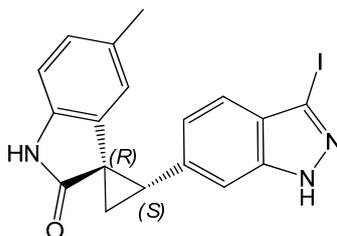


A un matraz de 100 mL cargado con (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-yl)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (469 mg, 1 mmol) se añadió THF seco (2 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0°C antes de que se añadiera KO^tBu (1 M en THF, 18 mL, 18 mmoles) durante 2 min. Después de la adición, la mezcla resultante se

agitó durante 15 min a 0°C y se añadió DMSO (1,85 mL). Se burbujeó oxígeno durante 1 h, y la reacción cambió de homogénea a heterogénea. La LC-MS mostró una buena conversión a 50 min. Se paró con NH₄Cl sat.

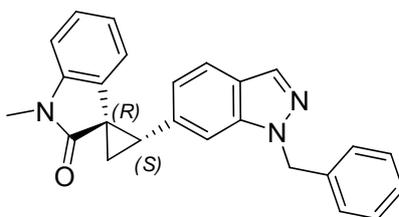
La reacción anterior se repitió a una escala mayor usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,41 g, 3 mmoles). Después parar con NH₄Cl saturado, dos reacciones se combinaron, se diluyeron con H₂O y se extrajeron con EtOAc (100 mL x 2). La purificación mediante Isolera de Biotage (EtOAc 10-95% en hexano), proporcionó el compuesto del título como un sólido ligero (680 mg, 53%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,32 (t, solapando con residuo de MeOH), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,87 (s, 3H); MS ESI 290,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₅N₃O + H]⁺ 290,1.

10 Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



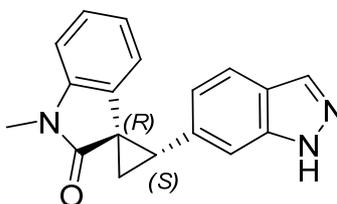
A una disolución de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (680 mg, 2,35 mmoles) en DMF (16 mL) se añadió K₂CO₃ (544 mg, 4 mmoles), seguido de yodo (851 mg, 3,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a rt, se enfrió hasta 0°C, se paró con Na₂S₂O₃ sat., se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes y la purificación mediante Isolera de Biotage (gradiente de EtOAc/hexano: 10-90%), proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (794 mg, 81%; >98% de e.e.). El enantiómero principal (1R,2S) eluyó a 9,6 min (Phenomenex Lux 5μ Cellulose-2 (150 x 4,6 mm); isocrático EtOH al 10% en n-hexano, 1,75 L/min; temperatura ambiente; detección: 254, 214 nm). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 7,7 minutos usando este método. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,46 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,16 (t, solapando con residuo traza de MeOH), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 416,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₄I₂N₃O + H]⁺ 416,0.

Síntesis de (1R,2S)-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etan-1,2-diilo (6,70 g, 15,8 mmoles) y 1-metilindolin-2-ona (2,33 g, 15,8 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 25-50% en hexano), rindió el compuesto del título como un sólido cristalino anaranjado pálido (5,01 g, 84%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,63-5,49 (m, 2H), 3,41 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H); MS ESI 380,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₅H₂₁N₃O + H]⁺ 380,18.

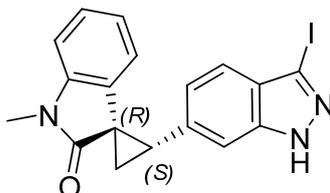
35 Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de síntesis quiral del ejemplo A4, usando (1R,2S)-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,16 g, 3,06 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH 3-6% en CH₂Cl₂), rindió el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (656 mg, 74%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,06 (br. s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H); MS ESI 290,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₅N₃O + H]⁺ 290,13.

5

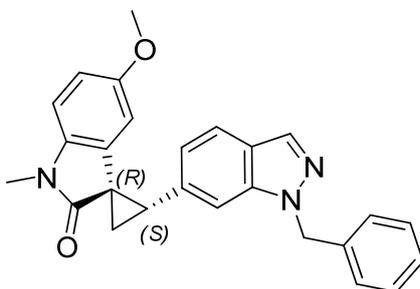
Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de síntesis quiral del ejemplo A10, usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (930 mg, 3,21 mmoles). La precipitación con EtOAc seguida de filtración y lavado con EtOAc, proporcionó el compuesto del título (970 mg, 73%; >98% de e.e.) con el enantiómero principal eluyendo a 2,4 min (Phenomenex Lux 5μ Amylose-2 150 x 4,6 mm, 2,5 mL/min con isocrático EtOH al 20% en hexano durante 0,5 min, entonces gradiente EtOH 20-50% en hexano durante 2,5 min, entonces isocrático al 50% durante 1 min). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 3,0 min usando este método. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,96 (br. s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H); MS ESI 416,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₄IN₃O + H]⁺ 416,03. Rotación óptica: [α]_D²³ = -210° (c 0,4, MeOH).

15

Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

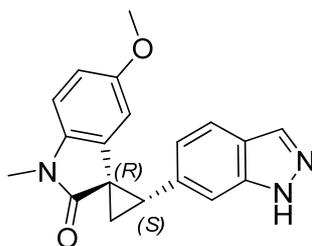


El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etan-1,2-diilo (1,44 g, 3,39 mmoles) y 5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (0,601 g, 3,39 mmoles). La purificación usando Isolera de Biotage (EtOAc 1-50% en hexano, columna SNAP de 25 g), rindió el compuesto del título (sólido marrón claro, 1,05 g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,37 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), el protón de -OCH₃ es ocultado por el pico de metanol. MS ESI 410,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₆H₂₃N₃O₂ + H]⁺ 410,2.

25

30

Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



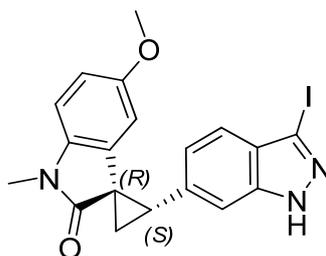
Una disolución de t-butoxido de potasio (1 M, 19,23 mL, 0,19 moles) se añadió a una disolución de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (0,875 g, 2,1 mmoles) en THF anhidro (2,62 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Entonces, se añadió DMSO

35

anhidro

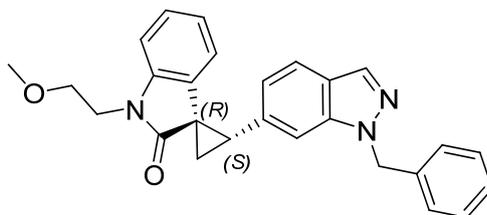
(1,97 mL, 27 mmoles) mediante jeringa a la mezcla a 0°C, y se continuó la agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se purgó con O₂ gaseoso durante 1,5 h a 0°C. Después de agitación a 0°C durante 15 min adicionales, la mezcla de reacción se paró con NH₄Cl ac. al 25% (20 mL). El producto se extrajo usando EtOAc (40 mL x 2), y la capa de EtOAc combinada se lavó con agua (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío a 40°C/125 mbares. El residuo amarillo pálido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc 5-10% en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (445 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,38 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), el protón de -OCH₃ está fusionado con el pico de metanol. MS ESI 320,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₁₇N₃O₂ + H]⁺ 320,2.

Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



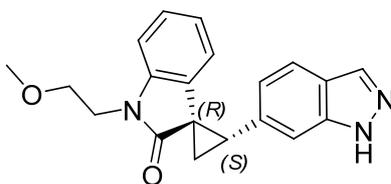
De una manera similar al método de síntesis quiral del ejemplo A10 usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,34 g, 4,19 mmoles), se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color crema (1,71 g, 91%; 98% de e.e.), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 2,6 min (Phenomenex Lux 5μ Amylose-2 150 x 4,6 mm, 2,5 mL/min con isocrático EtOH al 20% en hexano durante 0,5 min, entonces gradiente de EtOH 20-50% en hexano durante 2,5 min, entonces isocrático al 50% durante 1 min). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 3,25 min usando este método. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 446,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₁₆IN₃O₂ + H]⁺ 446,0. Rotación óptica: [α]_D²² = -134° (c 0,238, MeOH).

Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

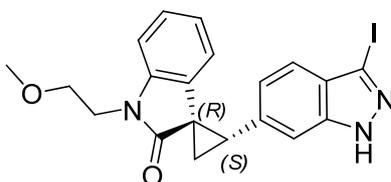


El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etan-1,2-diilo (1,22 g, 2,87 mmoles) y 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona (550,0 mg, 2,87 mmoles). La purificación sobre Isolera de Biotage (EtOAc 0-60% en hexano, columna SNAP de 25 g), rindió el compuesto del título como un sólido marrón pálido (774 mg, 64%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 16,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H); MS ESI 424,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₇H₂₅N₃O₂ + H]⁺ 424,2.

Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



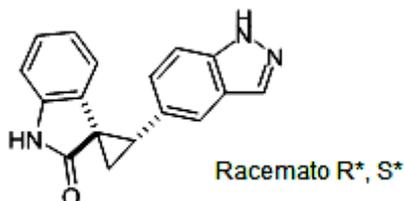
- Una disolución de KO^tBu (1M, 11,97 mL, 11,9 mmoles) se añadió a una disolución de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (390 mg, 0,92 mmoles) en THF anhidro (1,95 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Entonces, se añadió DMSO anhidro (1,18 mL, 16,6 mmoles) mediante jeringa a la mezcla en un único lote a 0°C, y se continuó la agitación durante 5 min. Entonces, la mezcla de reacción se purgó con O₂ gaseoso durante 1,5 h a 0°C. Después de agitación a 0°C durante 15 min adicionales, la mezcla de reacción se paró con NH₄Cl ac. al 25% (10 mL). El producto se extrajo usando EtOAc (20 mL x 2), y la capa de EtOAc combinada se lavó con agua (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío a 40°C/125 mbares. El residuo amarillento pálido resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre Isolera de Biotage (usando EtOAc 5-10% en hexano, columna SNAP de 25 g), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (205 mg, 67%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 1H); MS ESI 334,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₀H₁₉N₃O₂ + H]⁺ 334,2.
- 15 Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de síntesis quiral del ejemplo A10, usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (260 mg, 0,779 mmoles). La purificación usando EtOAc 0-30% en hexano sobre Isolera de Biotage con columna SNAP de 25 g, rindió el compuesto del título como un sólido blanco (235 mg, 66%; 98% de e.e.), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 2,6 min (Phenomenex Lux 5μ Amylose-2 150 x 4,6 mm, 2,5 mL/min con isocrático a EtOH al 20% en hexano durante 0,5 min, entonces gradiente de EtOH 20-50% en hexano durante 2,5 min, entonces isocrático al 50% durante 1 min). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 3,2 min usando este método. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14-3,97 (bm, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H); MS ESI 460,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₀H₁₈N₃O₂ + H]⁺ 460,0. Rotación óptica: [α]_D²² = -239° (c 0,243, MeOH).
- 20
- 25

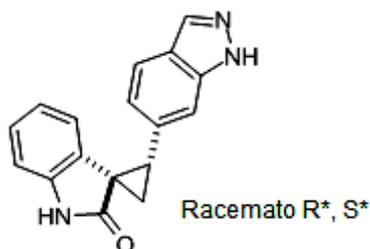
Preparación de compuestos

- 30 Sólo los compuestos que se encuentran en el alcance de las reivindicaciones son parte de la presente invención
- Ejemplo A1. (1R*,2S*)-2-(1H-indazol-5-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



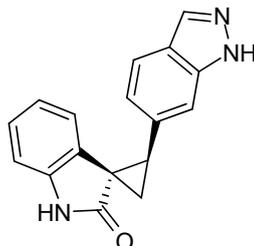
- A una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (33 mg, 0,15 mmoles) en DMF anhidra (1 mL), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (16 mg, 0,4 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo después del cual se añadió (E)-3-((1H-indazol-5-il)metil)indolin-2-ona (26 mg, 0,1 mmoles). La disolución se agitó durante la noche a rt. La reacción se paró con disolución de NH₄Cl sat. (2 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa como un sólido blanco (5 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,03 (s, 1H), 10,58 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,50 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,94 (d, 1H, 7,5 Hz), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₃N₃O + H]⁺ 276,3.
- 35
- 40

Ejemplo A2. (1R*,2S*)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (264 mg, 1,2 mmoles) en DMF anhidra (40 mL), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (140 mg, 3,48 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo después del cual se añadió (E)-3-((1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona (151 mg, 0,58 mmoles). La disolución se agitó durante la noche a rt. La reacción se paró con disolución de NH₄Cl sat. (10 mL), se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El diastereómero principal se aisló mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hex 1:1) como un sólido de color beige (44 mg, 28%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,01 (s, 1H), 10,61 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,44 (s, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,51 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 5,98 (d, 1H, 8,0 Hz), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₃N₃O + H]⁺ 276,3.

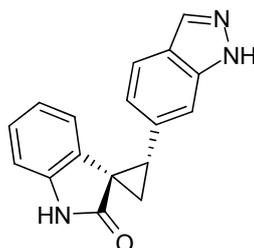
Ejemplo A3. (1S,2R)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



Se separó (1R*,2S*)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (25 mg, preparada en el ejemplo A2) usando HPLC quiral: Chiralpak 1A (3 x 15 cm), (metanol al 30% (DEA al 0,1%)/CO₂, 70 mL/min), para proporcionar un sólido blanco (11,8 mg).

HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (metanol al 40% (DEA al 0,1%)/CO₂, 3 mL/min) 98% de e.e., Rt = 2,7 min.

Ejemplo A4. (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



Resolución HPLC:

Se separó (1R*,2S*)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (25 mg, preparada en el ejemplo A2) usando HPLC quiral: Chiralpak 1A (3 x 15 cm), (metanol al 30% (DEA al 0,1%)/CO₂, 70 mL/min), para proporcionar un sólido blanco (11,5 mg).

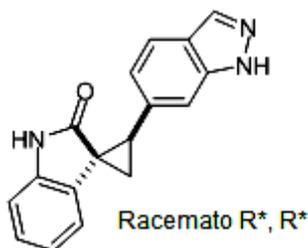
HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (metanol al 40% (DEA al 0,1%)/CO₂, 3 mL/min) 97% de e.e., Rt = 5,2 min).

Síntesis quiral:

Una disolución de (1R,2S)-2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro-[N-bencil-ciclopropan-1,3-indolin]-2'-ona (6,5 g, hasta 14 mmoles; contiene cierta cantidad de disolvente) en una mezcla de DMSO (20 mL, 286 mmoles) y THF (200 mL), se enfrió en hielo antes de la adición de KO^tBu (10,0 g, 89 mmoles). La mezcla se oscureció de inmediato. La mezcla se purgó suavemente con oxígeno de balones, calentando lentamente hasta rt. La RMN de una muestra después de 5 h mostró aprox. 30% de conversión, y de esta manera la mezcla se dejó agitando durante la noche

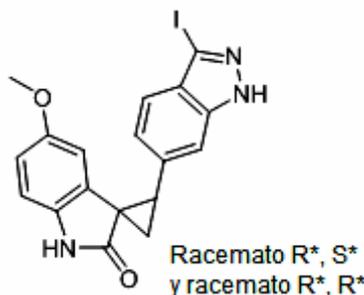
bajo un balón de oxígeno (sin purga). No ocurrió más conversión, y de esta manera se añadió más KO^tBu (20,0 g, 178 mmoles). La captación de oxígeno fue inmediatamente evidente, sugiriendo que este gran exceso de base se requiere para una desprotección efectiva. Después de otras 5 h, la mezcla se vertió en NH₄Cl ac. sat. (100 mL). La mayor parte del THF se eliminó bajo presión reducida, y la mezcla resultante se extrajo con porciones de EtOAc (4 x 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio ac. sat. (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se vertió sobre una almohadilla de sílice corta (2 cm de profundidad x 5 cm de diámetro) bajo succión. El subproducto principal (R_f de 0,6 en 1:1 de EtOAc/ciclohexano, R_f de 0,15 en CH₂Cl₂) se eluyó usando CH₂Cl₂ (aproximadamente 1 L). El producto (R_f de 0,25 en 1:1 de EtOAc/ciclohexano) se eluyó usando MeOH/EtOAc al 2% después al 5%. Una impureza co-eluyó con el producto, como la última incorrectamente "alterada". La concentración de las fracciones que contenían el producto rindió el compuesto del título (2,5 g, 64%) como un sólido marrón pálido, contaminado con un segundo compuesto que contenía ciclopropano (<10%; posiblemente un compuesto monobencilado). La HPLC indicó una pureza óptica de 94% de e.e. (aunque se sospecha la presencia de una impureza que co-eluye), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 14,3 min (Daicel Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm); isocrático EtOH al 40% en n-heptano; 1 mL/min; 35°C; detección: 254, 230, 210 nm). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 9,9 min usando este método. Los datos analíticos fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A2.

Ejemplo A5. (1R*,2R*)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



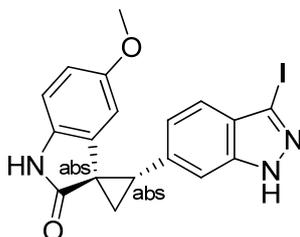
El diastereómero menor de la reacción del ejemplo A2 se aisló como un sólido de color beige (3,5 mg, 2%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 10,33 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,32 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₃N₃O + H]⁺ 276,3.

Ejemplo A6. (1R*,2S*)- y (1R*,2R*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro-[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A una disolución de NaH (380 mg, 9,5 mmoles) en DMF (8 mL) a 0°C, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (694 mg, 3,15 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante 30 min, seguido de la adición de (*E/Z*)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-5-metoxiindolin-2-ona (658 mg, 1,6 mmoles, relación *E/Z* de 84:16) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 18 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró con NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, para proporcionar un aceite viscoso amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para rendir un sólido amarillo, el cual se trituró entonces con una mezcla 1:1 de hexanos y EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (471 mg, 69%). Se obtuvo una mezcla de diastereómeros (7:1 mediante RMN). En operaciones repetidas, la relación de los diastereómeros varió de 6:1 a 10:1 en favor del diastereómero 1R*,2S*. El material se usó sin más purificación como un intermedio para reacciones posteriores. Alternativamente, el material se recrystalizó a partir de metanol para rendir el compuesto del título como una mezcla 12:1 en favor del diastereómero 1R*,2S*. Datos analíticos para el isómero principal: ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 13,48 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 7,8 Hz, J = 4,6 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 9,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 432,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₄IN₃O₂ + H]⁺ 432,0.

Ejemplo A7. (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



Resolución HPLC:

5 Se separó (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (15 g, preparada en el ejemplo A6) usando HPLC quiral: Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), (metanol al 30% (DEA al 0,1%)/CO₂, 75 mL/min), para proporcionar un sólido blanco (6,75 g).

HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (isopropanol al 40% (DEA al 0,1%)/CO₂, 3 mL/min) 99% de e.e., Rt = 2,1 min).

Síntesis quiral:

10 A. (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etan-1,2-diilo (3,35 g, 7,90 mmoles) y 1-bencil-5-metoxiindolin-2-ona (2,00 g, 7,90 mmoles). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 15-40% en hexano), seguida de trituración (EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,97 g, 52%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 10H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,07 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H). MS ESI 486,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₂₇N₃O₂ + H]⁺ 486,2.

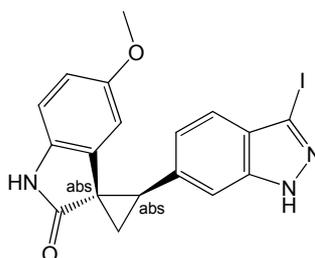
20 B. (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de síntesis quiral del ejemplo A4, usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,0 g, 2,1 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 30-80% en hexano), rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,50 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (br s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H). MS ESI 306,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₅N₃O₂ + H]⁺ 306,12. Rotación óptica: [α]_D²³ = -225° (c 0,441, MeOH).

C. (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de síntesis quiral para el ejemplo A10, usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (0,40 g, 1,3 mmoles). El producto crudo se trituró con EtOAc (5 mL), para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (0,52 g, 93%, >98% de e.e.), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 8,5 min (Phenomenex Lux 5μ Celulosa-2 (150 x 4,6 mm); 1,0 mL/min; isocrático a ¹PrOH al 10% en n-hexano durante 1,0 min, entonces gradiente de ¹PrOH 10-90% en n-hexano durante 10 min, entonces isocrático a ¹PrOH al 90% en n-hexano durante 2,0 min; 1,0 mL/min; 24°C; detección: 254 nm). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue de 6,2 min usando este método. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H). MS ESI 432,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₄IN₃O₂ + H]⁺ 432,0. Rotación óptica: [α]_D²² = -143° (c 0,399, MeOH).

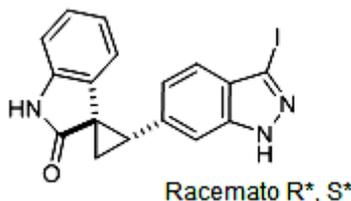
Ejemplo A8 (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



Se separó (1*R**,2*S**)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (15 g, preparada en el ejemplo A6) usando HPLC quiral: Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), (metanol al 30% (DEA al 0,1%)/CO₂, 75 mL/min), para proporcionar un sólido blanco (6,6 g).

- 5 HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (isopropanol al 40% (DEA al 0,1%)/CO₂, 3 mL/min) 99% de e.e., Rt = 3,4 min).

Ejemplo A9. (1*R**,2*S**)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



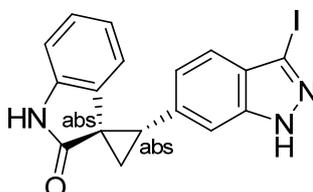
A. (1*R**,2*S**)- y (1*R**,2*R**)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

- 10 El compuesto se usó sin más purificación como un intermedio, o el diastereómero puro se obtuvo en el siguiente procedimiento. Se añadió hidruro de sodio (309,9 mg, 7,75 mmoles) (dispersión al 60% en aceite) a DMF anhidra (2,5 mL) a temperatura ambiente. Entonces, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (568,4 mg, 2,58 mmoles) a la suspensión a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo después del cual se añadió una disolución de (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)-indolin-2-ona (500 mg, 1,29 mmoles) en DMF (2,0 ml). La
- 15 disolución se agitó a 55°C durante 5 h antes de parar la reacción sobre disolución de metanol (1 mL) a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de agua (50 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad. El sólido se suspendió en tolueno (21 mL) y se recogió, para proporcionar el compuesto del título (331 mg, 64%) como una mezcla 9:1 en favor del diastereómero *R**,*S**. Este sólido blanco se usó sin más purificación como un intermedio en reacciones subsiguientes. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,47 (s, 0,9H), 13,41 (s, 0,1H), 10,62 (s, 0,9H), 10,35 (s, 0,1H), 7,47 (s, 0,9H), 7,43 (s, 0,1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 0,9H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 0,1H), 7,23 (m, 0,1H), 7,15 (m, 0,3H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 0,9H), 5,97 (d, J = 7,6 Hz, 0,9H), 3,33 (m, 0,1H, parcialmente ocultado por la señal del agua), 3,18 (t, J = 8,4 Hz, 0,9H), 2,31 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 0,9H), 2,26 (m, 0,1H), 2,16 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 0,1H), 1,98 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 0,9H).

25 B. (1*R**,2*S**)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

- La mezcla diastereomérica (100 mg) obtenida anteriormente se trató con THF (1 mL) a 55°C durante 15 min, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El sólido blanquecino se recogió mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,47 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 7,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 8,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 402,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₂N₃O + H]⁺ 402,0.
- 30

Ejemplo A10. (1*R*,2*S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



Resolución HPLC:

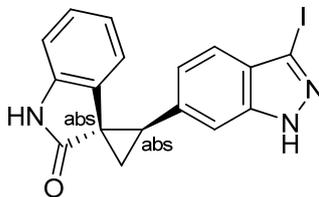
Se separó (1*R**,2*S**)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (35 mg, preparada en el ejemplo A9) usando HPLC quirál: Lux Celulosa AXIA (150 x 21,2 mm), (gradiente de isopropanol al 10%/hexano a isopropanol al 90%/hexano, 20 mL/min), para proporcionar un sólido blanco (8,8 mg).

- 5 HPLC analítica: Lux Celulosa AXIA (150 x 4,6 mm), (gradiente de isopropanol al 10%/hexano a isopropanol al 90%/hexano, 1 mL/min) 98% de e.e., *R*_t = 7,8 min).

Síntesis quirál:

Una mezcla de (1*R*,2*S*)-2-(1*H*-indazol-6-il)espiro-[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (2,20 g, 8,0 mmoles, aproximadamente 94% de e.e.) y K₂CO₃ (2,21 g, 16,0 mmoles) en DMF seca (20 mL) se trató con una disolución de I₂ (3,45 g, 13,6 mmoles) en DMF seca (15 mL), añadiendo la última mediante bombeo con jeringa durante 45 min. La mezcla se agitó durante 1,5 h, y entonces se vertió en una mezcla de agua (400 mL) y Na₂S₂O₃ ac. sat. La mezcla resultante se trituró en un baño ultrasónico durante 30 min para romper los grumos pegajosos de sólido, y entonces se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron parcialmente bajo succión, y entonces se destilaron dos veces con acetona para eliminar el agua residual. La HPLC de la mezcla cruda indicó una pureza óptica de 95% de e.e. con el enantiómero principal (1*R*,2*S*) eluyendo a 14,1 min (Daicel Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm); isocrático EtOH al 40% en *n*-heptano; 1 mL/min; 35°C; detección: 254, 230, 210 nm). A partir del estándar de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1*S*,2*R*) fue de 8,4 minutos usando este método, y ambos enantiómeros del producto del diastereómero menor se detectaron también a 6,0 min y 6,9 min. El material de línea base se eliminó haciendo pasar una disolución de EtOAc del producto a través de una almohadilla de sílice corta (2 cm de profundidad x 4 cm de diámetro), eluyendo con más EtOAc. Se intentó entonces una purificación adicional mediante trituración. El Et₂O y el tolueno eliminaron parte de las impurezas, pero no se observó aumento de la pureza óptica. La recristalización a partir de THF/ciclohexano y EtOAc/ciclohexano fue también infructuosa, y de esta manera el material se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (20 cm de profundidad x 4 cm de diámetro) usando 1:1 de EtOAc/ciclohexano, para rendir el compuesto del título (1,47 g, 46%) como un polvo blanquecino. Los datos analíticos fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A9.

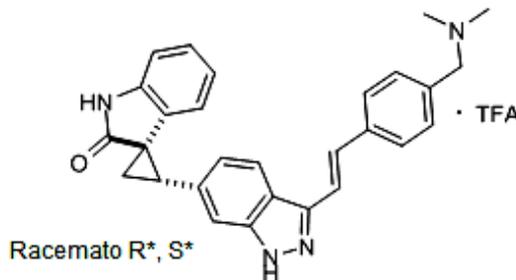
Ejemplo A11. (1*S*,2*R*)-2-(1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



30 Se separó (1*R**,2*S**)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (35 mg, preparada en el ejemplo A9) usando HPLC quirál: Lux Celulosa AXIA (150 x 21,2 mm), (gradiente de isopropanol al 10%/hexano a isopropanol al 90%/hexano, 20 mL/min), para proporcionar un sólido blanco (7,7 mg).

HPLC analítica: Lux Celulosa AXIA (150 x 4,6 mm), (gradiente de isopropanol al 10%/hexano a isopropanol al 90%/hexano, 1 mL/min) 98% de e.e., *R*_t = 6,7 min).

35 Ejemplo A23. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1*R**,2*S**)-(*E*)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (*E*)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

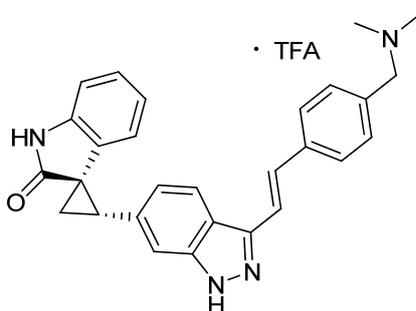
40 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A22 en el documento WO2010/115279, método 1A, usando *N,N*-dimetil-1-(4-vinilfenil)metanamina (80 mg, 0,15 mmoles). El compuesto del título se aisló mediante

cromatografía de gel de sílice (3:1 de CH₂Cl₂/MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color beige (38 mg, 45%). MS ESI 565,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₄H₄₀N₄O₂Si + H]⁺ 565,7.

B. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

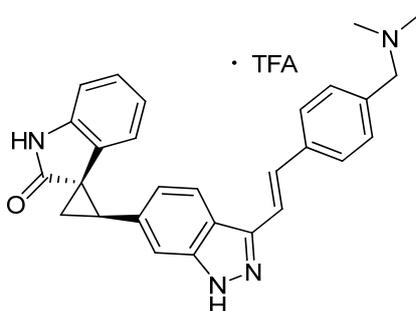
5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A22 en el documento WO2010/115279, método 1B, usando (E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (38 mg, 0,052 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco y como la sal de TFA (11 mg, 31%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,56-7,48 (m, 5H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,59 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H); MS ESI 435,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₆N₄O + H]⁺ 435,5.

Ejemplo A24. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



15 A una disolución de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (20 mg, 0,05 mmoles) en DMF (0,4 mL) y agua (0,1 mL), se añadieron (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (25 mg, 0,08 mmoles), fluoruro de potasio (6 mg, 0,1 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0,002 mmoles). La mezcla se calentó hasta 120°C durante 2 h bajo irradiación de microondas. Se añadió acetato de etilo (50 mL), y la disolución se lavó con agua (2 x 5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO₄. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (12 mg, 44%).

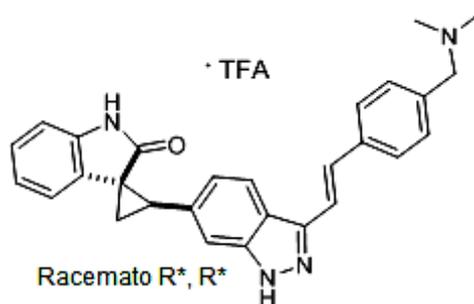
20 Ejemplo A25. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1S,2R)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



25 A una disolución de (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (20 mg, 0,05 mmoles) en DMF (0,4 mL) y agua (0,1 mL), se añadieron (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (25 mg, 0,08 mmoles), fluoruro de potasio (6 mg, 0,1 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0,002 mmoles). La mezcla se calentó hasta 120°C durante 2 h bajo irradiación de microondas. Se añadió acetato de etilo (50 mL), y la disolución se lavó con agua (2 x 5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO₄. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (4 mg, 15%).

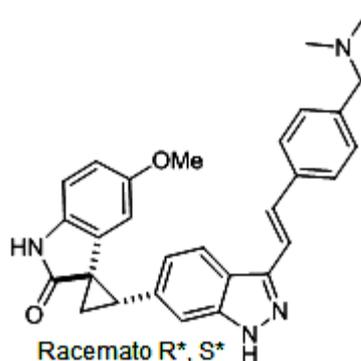
30 Ejemplo A26. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2R*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

35



5 Durante una preparación a mayor escala del ejemplo A23 (obtenido como un sólido amarillo pálido, 63 mg), se obtuvo el diastereómero menor correspondiente, es decir, el compuesto del título, como un sólido blanco mediante HPLC preparativa de fase inversa (4,6 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,56-7,50 (m, 5H), 7,23 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,33 (s, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,25-2,23 (m, 1H); MS ESI 435,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₆N₄O + H]⁺ 435,5.

Ejemplo A34. (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

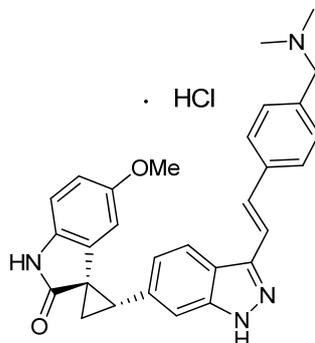


10 A. Se añadió DMF (3 mL) a una mezcla de NaH (60%, 85,2 mg, 2,1 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (131,5 mg, 0,60 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante 10 min, seguido de la adición de 2,2,2-trifluoroacetato de (E)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (163 mg, 0,29 mmoles) como una disolución en DMF (6 mL, dividida para transferencia y lavado del vial). La mezcla de reacción no había
15 concluido después de agitación a rt durante 24 h. La mezcla se calentó a 55°C durante 1 h, pero aún no había concluido. Después de enfriamiento hasta rt, se añadieron NaH (60%, 44 mg, 1,1 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (69,5 mg, 0,31 mmoles), y la mezcla se calentó a 55°C durante 1 h antes de pararla por la adición de agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (5-7,5% 2M NH₃-MeOH en DCM), para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (42,8 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,11 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,99 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 465,2, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O₂ + H]⁺ 465,2.

20 B. Sal de TFA, a mayor escala: Se añadió NaH (60%, 491 mg, 12,29 mmoles) en 3 porciones a una mezcla enfriada en hielo de yoduro de trimetilsulfoxonio (959,3 mg, 4,36 mmoles) en DMF (12 mL). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, seguido de la adición de hidrocloreuro de (E)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (984,4 mg, 2,02 mmoles) como una suspensión en DMF (12 mL, dividida para transferencia y lavado del vial). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 10 min, entonces se calentó a 55°C durante 17 h antes de pararla por la adición de agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La mezcla se extrajo con ~1:1 de Et₂O/DCM (250 mL, emulsión observada), seguida de DCM (2 x 50 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (2-18% 2M NH₃-MeOH en DCM). La purificación adicional mediante HPLC preparativa, rindió el diastereómero principal como la sal de TFA (sólido amarillo, 168,4 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,65 (m, 5 H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz,

1H), 5,59 (br. s., 1H), 4,33 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,26 (m, 1H), 2,19 (m, 1H); MS ESI [M+H]⁺ 465,3, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O₂+H]⁺ 465,2.

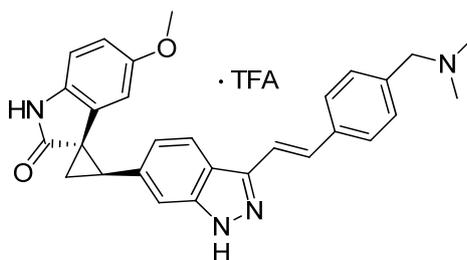
Ejemplo A35. Hidrocloruro de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



5

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (251,3 mg, 0,58 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (191,5 mg, 0,67 mmoles). El producto se extrajo usando EtOAc (40 mL) con un cartucho ChemElut de 3 mL de Varian. Después de la eliminación de los disolventes en vacío, el compuesto del título se purificó mediante cromatografía sobre Biotage (sílice, SNAP de 25 g, MeOH 5-20% en DCM). La trituración con 1:1 de Et₂O/DCM, rindió el compuesto del título (92,1 mg, 34%). Se añadió HCl (1M en Et₂O, 0,25 mL, 0,25 mmoles) de una manera gota a gota a una disolución enfriada en hielo de la base libre (92 mg, 0,20 mmoles) en THF (10 mL), y la mezcla resultante se dejó agitando en hielo durante 40 minutos, entonces se añadió Et₂O (10 mL) a la mezcla. La filtración bajo vacío, rindió el compuesto del título como la sal hidrocloruro (sólido rojo-anaranjado, 79 mg, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,63 (m, 5H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,26 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H); MS ESI [M+H]⁺ 465,3, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O₂+H]⁺ 465,2. Rotación óptica: [α]_D²⁴ = -70° (c 0,445, MeOH).

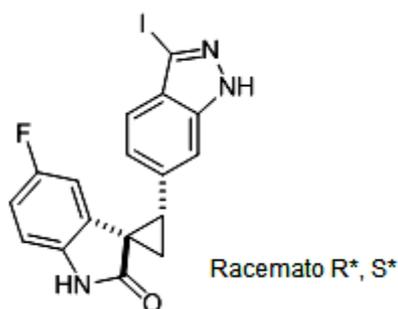
20 Ejemplo A36. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1S,2R)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (40 mg, 0,092 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)metanamina (33,3 mg, 0,115 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (22 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,88 (s, 6H), 2,25-2,23 (m, 1H), 2,20-2,21 (m, 1H); MS ESI 465,3 [M+H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O₂+H]⁺ 465,2. Rotación óptica: [α]_D²³ = 85° (c 0,542, metanol).

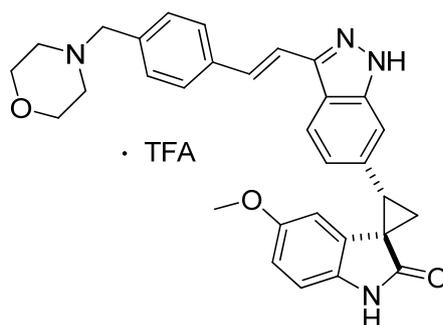
30

Ejemplo A40. (1R*,2S*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



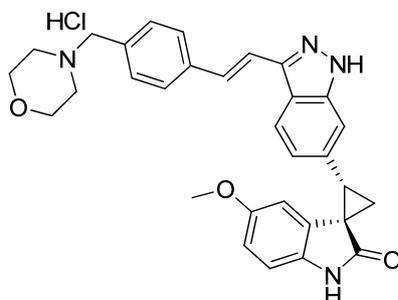
Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (173,8 mg, 0,789 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (94,76 mg, 4,12 mmoles) (dispersión al 60% en aceite) en THF (4,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo después del cual se añadió una disolución de (Z)-5-fluoro-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona (160 mg, 0,394 mmoles) en THF (2,4 mL). La disolución se agitó a 50°C durante 7 h antes de parar la masa de reacción sobre una disolución de NH₄Cl al 10% (15 mL) a temperatura ambiente. El producto se extrajo usando acetato de etilo (15 mL x 2), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío. La trituración con hexano (5 mL), proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (89 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,50 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,22 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); MS ESI 420,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₁FIN₃O + H]⁺ 420,0.

Ejemplo A41. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

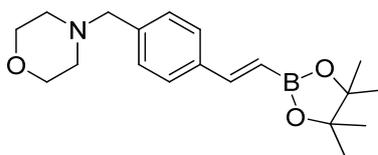


El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A45 en el documento WO2010/115279, excepto sustituyendo (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (30 mg, 0,070 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (30 mg, 0,091 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 a 94:6), proporcionó un material crudo el cual era 85% puro mediante LC-MS. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, para proporcionar un sólido blanco (18 mg, 51%); los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A42B.

Ejemplo A42. Hidrocloruro de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

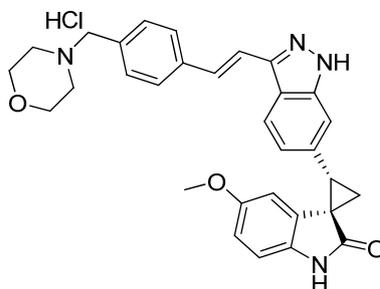


A. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-encil)morfolina



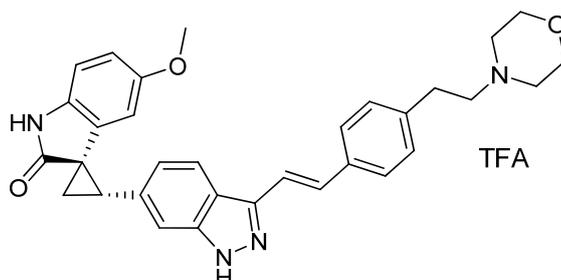
Un matraz de fondo redondo secado en un horno se enfrió bajo N₂ (g), y entonces se cargó con 4-(4-etinilbencil)morfolina (120 mg, 0,596 mmoles), tolueno (2,5 mL) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,43 mL, 2,98 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min mientras se purgaba la disolución con N₂ (g). Entonces se añadió HRuCl(CO)(PPh₃)₃ (29 mg, 0,030 mmoles), y la reacción se calentó a 50°C durante 18 h. La reacción se paró con NaHCO₃ (sat.) (10 mL), se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2X) y entonces se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 2:3 a 1:2), para proporcionar un sólido blanco (155 mg, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 18,8 Hz), 7,30 (m, 2H), 6,15 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 3,72 (bs, 4H), 3,49 (bs, 2H), 2,45 (bs, 4H), 1,31 (s, 12H); MS ESI 330,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₂₈BNO₃ + H]⁺ 330,22.

B. Hidrocloruro de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)-estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



Un matraz de fondo redondo se cargó con (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (255 mg, 0,592 mmoles), (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-morfolina (260 mg, 0,710 mmoles), LiCl (75 mg, 1,78 mmoles), dioxano (6,0 mL) y Na₂CO₃ (3,0 mL de una disolución acuosa 1M). La mezcla se purgó con un balón de Ar (g) durante 15 min, y entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0,0178 mmoles) y la reacción se calentó hasta 100°C durante 18 h. La reacción se enfrió, se añadieron EtOAc y NaHCO₃ (sat.), y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat.), salmuera, y entonces se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), para proporcionar un sólido el cual se sonicó con Et₂O y se filtró para proporcionar 183 mg, 61% de un sólido blanco. La sal HCl se preparó disolviendo la base libre (183 mg, 0,361 mmoles) en THF (2 mL), y entonces se añadió HCl (0,72 mL de una disolución 1M en Et₂O). Se formó inmediatamente un precipitado, el cual se filtró y se lavó con Et₂O para proporcionar, después de secar, un sólido blanquecino (153 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57-7,50 (m, 5H), 7,07 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,61 (dd, 1H, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,2 Hz), 5,58 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,39 (s, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 5H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H); MS ESI 507,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₀N₄O₃ + H]⁺ 507,24.

Ejemplo A51. Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-fenetil)morfolina

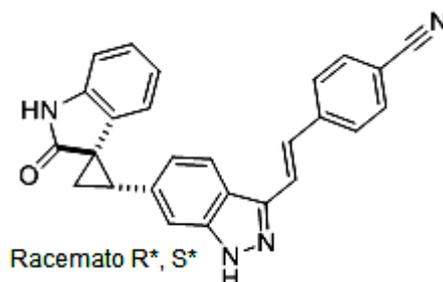
A una mezcla de 4-(4-bromofenetil)morfolina (731 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) y tolueno (10 mL) en un vial de microondas de 20 mL se añadió Et₃N (0,76 mL,

5,4 mmoles, 2 eq.), seguido de $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (14 mg, 0,027 mmoles, 1% en moles). La mezcla resultante se purgó con argón y entonces se tapó y se calentó a 80°C (temperatura del aceite) durante 2 h. Después de enfriamiento hasta rt, se paró con NaHCO_3 sat. (10 mL), H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó (Na_2SO_4). Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó mediante un sistema de columna Biotage (gradiente de EtOAc/hex: 0-100%), para proporcionar (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenetil)morfolina como un sólido blanco (714 mg, 77%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,53 (br, pseudo s, 4H), 1,32 (s, 12H).

B. Síntesis de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

10 A una mezcla de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenetil)morfolina (138 mg, 0,4 mmoles) en $\text{PhCH}_3/\text{EtOH}$ (8 mL/4 mL) en un vial de microondas de 20 mL, se añadió Na_2CO_3 1M (0,8 mL, 0,8 mmoles), seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmoles, 5% en moles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C . Después de enfriamiento hasta rt, la mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó (Na_2SO_4). Después de la eliminación de los disolventes, el residuo se redisolvió en DMF (4 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 115 mg, 45%) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,06 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,27-3,12 (m, 5H), 3,07 (t, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 521,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 521,2.

Ejemplo A54. 4-((E)-2-(6-((1R*,2S*)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzonitrilo



25 A. 6-formil-1H-indazol-3-carbonitrilo

A una disolución de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (3 g, 10,8 mmoles) en DMF (25 mL), se añadió cianuro de cobre (1,9 g, 21 mmoles). La disolución se calentó mediante irradiación de microondas a 185°C durante 10 min. Se añadió agua (100 mL), y se recogió un precipitado blanco. El precipitado se disolvió en EtOAc (250 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,1 g, 73%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,92 (bs, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

B. (E)-6-((2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-indazol-3-carbonitrilo

35 A una mezcla de 6-formil-1H-indazol-3-carbonitrilo (1,10 g, 6,4 mmoles) y 2-oxindol (871 mg, 6,5 mmoles) en EtOH (25 mL), se añadió piperidina (0,1 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo (temperatura del aceite, 75°C) durante 90 min, y entonces se enfrió hasta rt. El precipitado resultante se recogió mediante filtración con succión y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (1,5 g, 82%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,6 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

40 C. 6-((1R*,2S*)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A1, usando (E)-6-((2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-indazol-3-carbonitrilo (1,5 g, 5,2 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 83%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H).

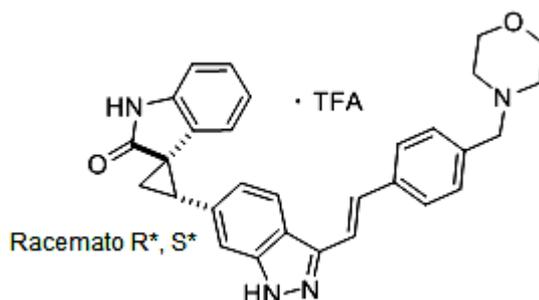
45 D. 6-((1R*,2S*)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído

A una disolución de 6-((1R*,2S*)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo (1 g, 3,3 mmoles) en piridina (30 mL), se añadieron ácido acético (8 mL), y agua (8 mL) y níquel de Raney (1 g). Se disolvió hipofosfito de sodio (1,8 g, 21 mmoles) en agua (10 mL), y se añadió gota a gota, y la reacción se agitó durante la noche. El producto se extrajo en acetato de etilo (300 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (95:5 de CH₂Cl₂/MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (300 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 10,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,08-7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H).

E. 4-((E)-2-(6-((1R*,2S*)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzonitrilo

- 10 Se disolvió 4-cianobencilfosfonato de dietilo (600 mg, 2,4 mmoles) en DMF (5 mL) a 0°C. Se añadió terc-butóxido de potasio (540 mg, 4,8 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 min. Se disolvió el compuesto A54D (200 mg, 0,66 mmoles) en DMF (5 mL), y se añadió gota a gota a la disolución, y la mezcla se agitó durante 90 min. La reacción se paró con HCl (0,1 N), y se recogió el precipitado resultante. El precipitado se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con H₂O (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 38%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 2H); MS ESI 403,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₆H₁₈N₄O + H]⁺ 403,1.

- 20 Ejemplo A55. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



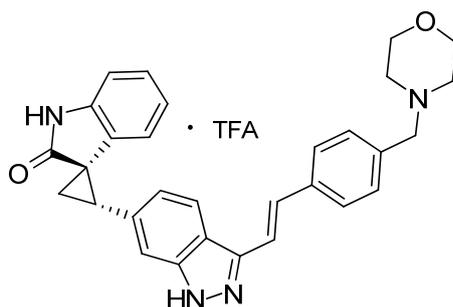
A. 4-((E)-2-(6-((1R*,2S*)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzaldehído

- 25 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A54D, excepto sustituyendo 4-((E)-2-(6-((1R*,2S*)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzonitrilo (100 mg, 0,25 mmoles). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (99:1 de CH₂Cl₂/MeOH), proporcionó el compuesto del título como un sólido anaranjado (95 mg, 94%). MS ESI 406,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₆H₁₉N₃O₂ + H]⁺ 406,2.

B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R*,2S*)-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

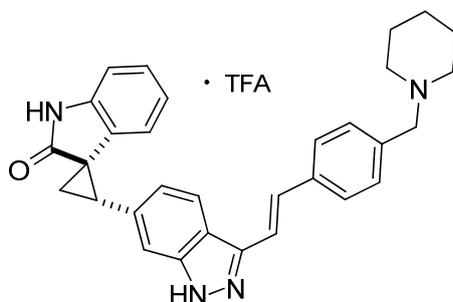
- 30 A una disolución del ejemplo A55A (40 mg, 0,1 mmoles) en THF (3 mL) se añadieron morfolina (43 mg, 0,5 mmoles) e isopropóxido de titanio (57 mg, 0,2 mmoles), y la reacción se agitó 30 min. Se añadió borohidruro de sodio (13 mg, 0,2 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 50°C durante la noche. La reacción se paró con agua (2 mL), y se extrajo con acetato de etilo (25 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA (5 mg, 9%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,75-7,48 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 4,39 (s, 2H) 4,12-4,04 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H) 3,44-3,34 (m, 3H), 3,30-3,19 (m, 2H) 2,28-2,16 (m, 2H); MS ESI 477,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₈N₄O₂ + H]⁺ 477,2.

Ejemplo A56. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il) [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (150 mg, 0,37 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (160 mg, 0,48 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (122 mg, 58%). $[\alpha]^{23,8^\circ}_D = -79^\circ$ (c 0,33, metanol). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A55.

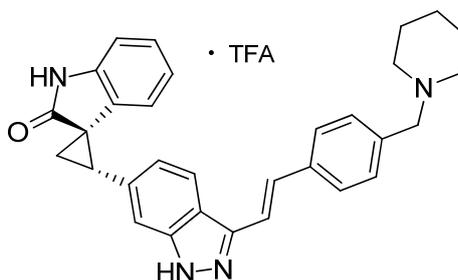
Ejemplo A57. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



10 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A55, método B, excepto sustituyendo piperidina (43 mg, 0,5 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (8 mg, 28%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,75-7,48 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H) 4,31 (s, 2H) 3,53-3,45 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H); MS ESI 475,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ 475,2.

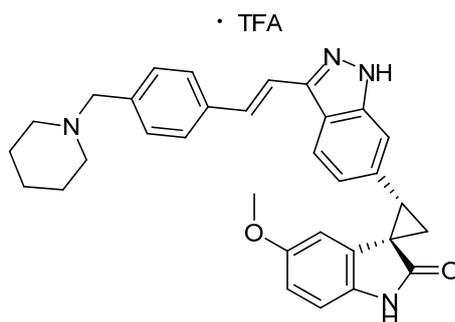
15

Ejemplo A58. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



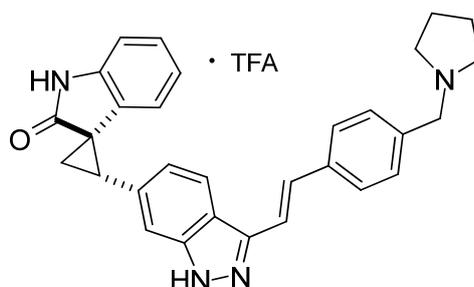
20 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (59 mg, 0,18 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (13 mg, 20%). $[\alpha]^{23,6^\circ}_D = -109^\circ$ (c 0,35, metanol). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A57.

25 Ejemplo A59. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



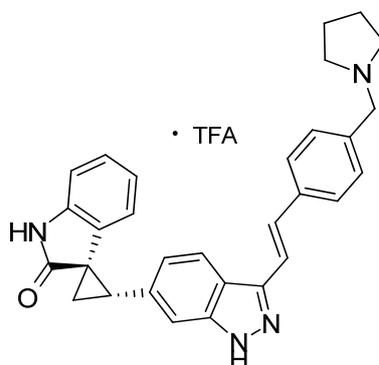
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (59 mg, 0,18 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (17 mg, 23%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 3H), 1,58-1,46 (m, 1H); MS ESI 505,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O₂ + H]⁺ 505,3. [α]_D^{22,6°} = -69° (c 0,29, metanol).

Ejemplo A60. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



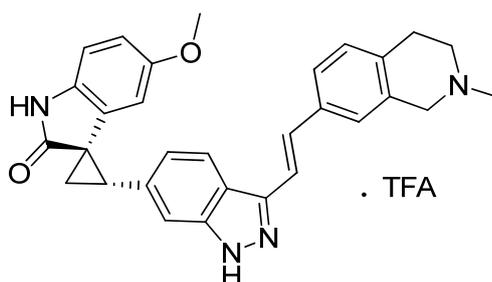
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A55, excepto sustituyendo pirrolidina (71 mg, 0,86 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (34 mg, 35%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H); MS ESI 461,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₈N₄O + H]⁺ 461,2.

Ejemplo A61. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (175 mg, 0,43 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina (225 mg, 0,64 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (123 mg, 51%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A60.

Ejemplo A64. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una disolución de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1 g, 4,7 mmoles) en ácido fórmico (20 mL), se añadió formalina (1,2 mL, 15 mmoles). La disolución se calentó hasta 150°C durante 5 min bajo irradiación de microondas. El disolvente se eliminó en vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio sat. (2 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,95 (s, 3H); MS ESI 225,9, 227,9 [M + H]⁺, calculado para [C₁₀H₁₂BrN + H]⁺ 226,0, 228,0.

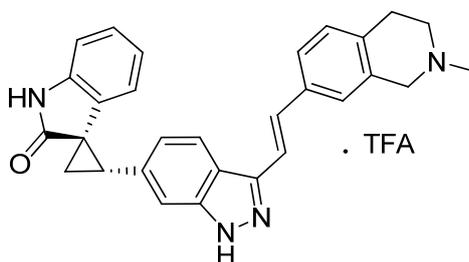
B. (E)-2-metil-7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (720 mg, 3,2 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite anaranjado (700 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 300,2 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₂₆BNO₂ + H]⁺ 300,2.

C. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

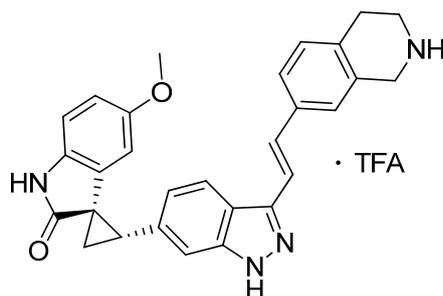
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-2-metil-7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80 mg, 0,3 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (32 mg, 38%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 5,99-5,98 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H); MS ESI 477,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₈N₄O₂ + H]⁺ 477,2. [α]_D^{24,2} = -85° (c 0,40, metanol).

Ejemplo A65. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (150 mg, 0,37 mmoles) y (E)-2-metil-7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (150 mg, 0,55 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (35 mg, 17%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (bs, 4H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H); MS ESI 447,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₆N₄O + H]⁺ 447,2. [α]_D^{23,4} = -124° (c 0,25, metanol).

Ejemplo A66. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



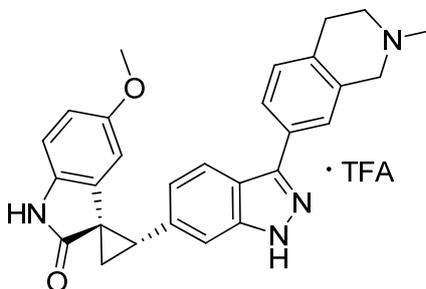
A. (E)-2,2,2-trifluoro-1-(7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)etanona

5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo 1-(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-2,2,2-trifluoroetanona (415 mg, 1,32 mmoles). El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (3:2 de hexanos/EtOAC), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 58%). MS ESI 382,2 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₂₃BF₃NO₃ + H]⁺ 382,2.

B. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

10 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-2,2,2-trifluoro-1-(7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)etanona (80 mg, 0,21 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (26 mg, 31%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (bs, 4H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 2H); MS ESI 463,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₆N₄O₂ + H]⁺ 463,2.

Ejemplo A70. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



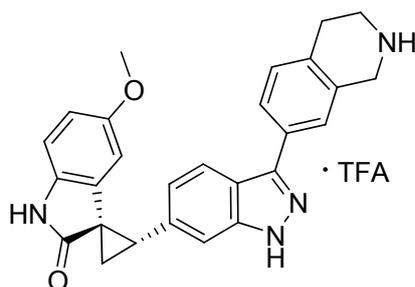
A. 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

20 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A69 en el documento WO2010/115279, método A, excepto sustituyendo 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (450 mg, 2 mmoles). La trituración con hexano, proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (300 mg, 55%). MS ESI 274,1,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₆H₂₆BNO₃ + H]⁺ 274,2.

B. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

30 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80 mg, 0,29 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (32 mg, 40%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H); MS ESI 451,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₆N₄O₂ + H]⁺ 451,2.

Ejemplo A71. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



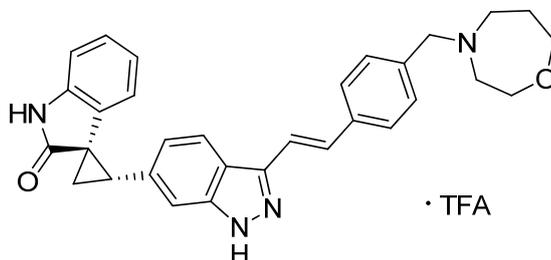
A. 2,2,2-trifluoro-1-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A69 en el método A del documento WO2010/115279, excepto sustituyendo 1-(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona (450 mg, 2 mmoles). La cromatografía de gel de sílice (3:2 de hexano/EtOAc), proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (320 mg, 90%). MS ESI 356,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₂₁BF₃NO₃ + H]⁺ 356,2.

B. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo 2,2,2-trifluoro-1-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona (100 mg, 0,2 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (18 mg, 17%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H); MS ESI 437,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₇H₂₄N₄O₂ + H]⁺ 437,2.

Ejemplo A72. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((1,4-oxazepan-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 4-(4-bromobencil)-1,4-oxazepan

A una disolución de 4-bromobenzaldehído (616 mg, 3,3 mmoles) en dicloroetano (50 mL), se añadieron hidrócloruro de homomorfolina (548 mg, 4 mmoles) y ácido acético (0,1 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,4 g, 16 mmoles), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se paró con NH₄Cl sat. (30 mL). Se añadió acetato de etilo (250 mL), y la disolución se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se lavó a través de un tapón de sílice con MeOH al 5%/CH₂Cl₂, para proporcionar un sólido blanco (850 mg, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H).

B. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-bencil)-1,4-oxazepan

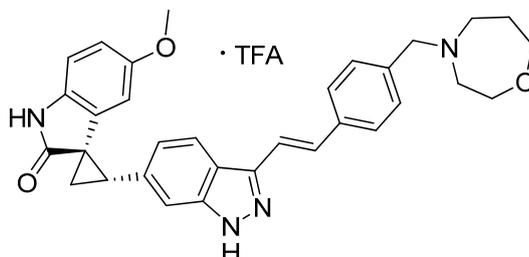
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(4-bromobencil)-1,4-oxazepan (500 mg, 1,86 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite anaranjado (560 mg, 88%). MS ESI 344,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₀H₃₀BNO₃ + H]⁺ 344,2.

C. (1R,2S)-2-(3-(4-((1,4-oxazepan-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-1,4-oxazepan (103 mg, 0,30 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (38 mg, 26%).

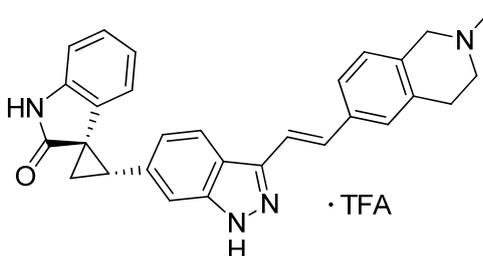
^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,61-7,53 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 5,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,02-3,80 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,57-3,35 (m, 4H), 2,29-2,12 (m, 4H). MS ESI 491,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 490,2. $[\alpha]^{23,4}_D = -146^\circ$ (c 0,39, metanol).

- 5 Ejemplo A73. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((1,4-oxazepan-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 10 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-1,4-oxazepan (103 mg, 0,30 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (48 mg, 31%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,57-7,49 (m, 5H), 7,05 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,99-3,75 (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H) 2,28-2,11 (m, 4H); MS ESI 521,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 520,2. $[\alpha]^{22,8}_D = -76^\circ$ (c 0,33, metanol).

- 15 Ejemplo A74. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-metilisquinolinio

- 20 Una disolución de 6-bromoisoquinolina (618 mg, 3 mmoles) en CH_2Cl_2 (35 mL), se enfrió hasta 0°C bajo argón. Se añadió gota a gota triflato de metilo (0,38 mL, 3,3 mmoles), y la mezcla se calentó hasta rt. El precipitado se filtró, se trituró con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,03 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 2H), 8,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 4,53 (s, 3H).

B. 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 25 A una disolución de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-metilisquinolinio (371 mg, 1 mmol) en metanol (10 mL), se añadió indicador de verde de bromocresol. Se añadió borohidruro de sodio (93 mg, 2,5 mmoles), y la reacción se agitó a rt. Se añadió periódicamente HCl en ácido acético (1M) para mantener un color amarillo. Después de 1 h, se añadió agua (50 mL), y la disolución se basificó con NaOH (1M), se extrajo en CH_2Cl_2 (100 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 99%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,17 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,65 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

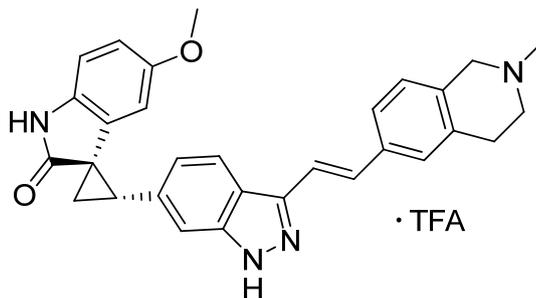
C. (E)-2-metil-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 35 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (720 mg, 3,2 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite marrón (720 mg, 75%). MS ESI 300,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BNO}_2 + \text{H}]^+$ 300,2.

D. (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

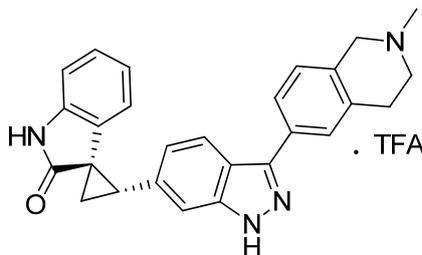
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (122 mg, 0,3 mmoles) y (E)-2-metil-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (110 mg, 0,37 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (38 mg, 14%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,64-4,53 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H); MS ESI 447,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₆N₄O + H]⁺ 447,2. [α]_D^{23,6} = -147° (c 0,30, metanol).

Ejemplo A75. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-2-metil-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (134 mg, 0,45 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (42 mg, 25%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (bs, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H); MS ESI 477,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₆N₄O + H]⁺ 477,2.

Ejemplo A76. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



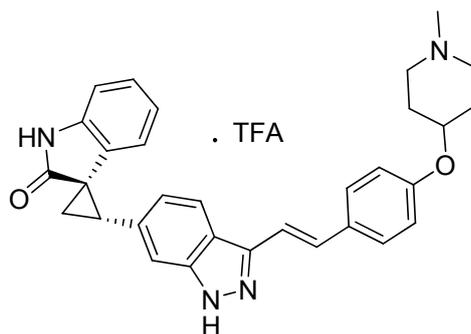
A. 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A69 del documento AWO2010/115279, excepto sustituyendo 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (450 mg, 2 mmoles). La trituration con hexano, proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (265 mg, 49%). MS ESI 274,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₆H₂₆NO₃ + H]⁺ 274,2.

B. (1R,2S)-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (64 mg, 0,15 mmoles) y 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80 mg, 0,29 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (24 mg, 31%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95-7,81 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H); MS ESI 421,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₇H₂₄N₄O + H]⁺ 421,2.

Ejemplo A78. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 4-(4-bromofenoxi)-1-metilpiperidina

Preparada según el método del ejemplo A64 en el documento WO2010/115279, método A, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenoxi)piperidina (256 mg, 1 mmol). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (270 mg, 99%).
 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,28 (bs, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H).

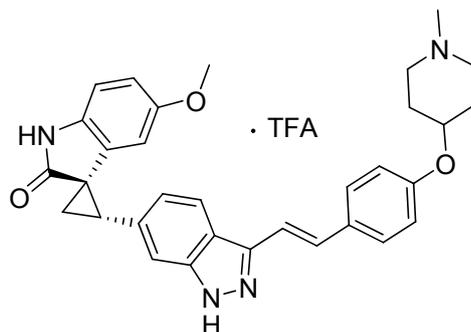
B. (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi) piperidina

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenoxi)-1-metilpiperidina (270 mg, 1 mmol). El compuesto del título se aisló como un aceite anaranjado (340 mg, 99%). MS
 10 ESI 344,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BNO}_3 + \text{H}]^+$ 344,2.

C. (1R,2S)-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

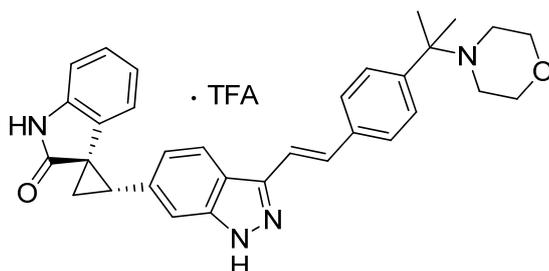
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase
 15 inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (35 mg, 25%). ^1H RMN (CD_3OD) δ : 7,99-7,97 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 4H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,84-4,79 (m, 0,5H), 4,65-4,60 (m, 0,5H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 3H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,32-2,01 (m, 5H), 1,96-1,81 (m, 1H); MS ESI 491,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 491,3. $[\alpha]_D^{22} = -154^\circ$ (c 0,43, MeOH).

20 Ejemplo A79. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación mediante
 25 HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (36 mg, 25%). ^1H RMN (CD_3OD) δ : 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 4H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,81-4,54 (m, 1H) 3,65-3,33 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,32-2,01 (m, 5H), 1,96-1,81 (m, 1H); MS ESI 521,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 521,2.

30 Ejemplo A80. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinopropan-2-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 2-metil-2-morfolinopropanonitrilo

5 Se disolvió acetona cianohidrina (4,3 g, 50 mmoles) en acetona (5 mL). Se añadió morfolina (4,3 g, 50 mmoles), y la disolución se agitó a rt durante 24 h. Los disolventes volátiles se eliminaron en vacío, para proporcionar el compuesto del título como un líquido claro en rendimiento cuantitativo. MS ESI 155,0 [M + H]⁺, calculado para [C₈H₁₄N₂O + H]⁺ 155,1.

B. 4-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)morfolina

10 Se añadieron virutas de magnesio (190 mg, 7,4 mmoles) a THF seco (15 mL) bajo argón. Se añadió 1,4-dibromobenceno (2,43 g, 10,3 mmoles), y la disolución se calentó hasta reflujo durante 30 min. Se disolvió 2-metil-2-morfolinopropanonitrilo (1 g, 6,6 mmoles) en THF (30 mL), y se añadió gota a gota a la disolución a reflujo. La mezcla se agitó durante 2 h y se enfrió hasta rt. La reacción se paró con disolución de K₂CO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta un aceite anaranjado. La mezcla cruda se purificó sobre una columna de sílice Biotage (MeOH 2-15% en CH₂Cl₂), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (204 mg, 10%). MS ESI 284,0, 286,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₃H₁₈BrNO + H]⁺ 284,1, 286,1.

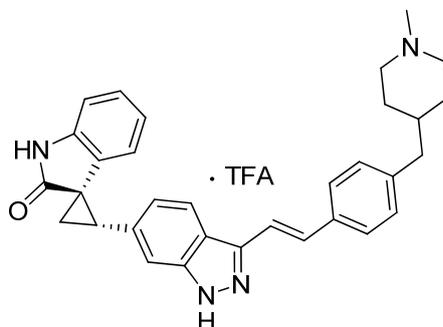
15 C. (E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-fenil)propan-2-il)morfolina

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)morfolina (200 mg, 0,7 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite anaranjado (140 mg, 40%). MS ESI 358,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₁H₃₂BNO₃ + H]⁺ 358,2.

D. (1R,2S)-2-(3-(4-(2-morfolinopropan-2-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

20 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)piperidina (140 mg, 0,4 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (51 mg, 34%). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 3H), 3,13-3,08 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,90 (s, 6H); MS ESI 418,2 [M - C₄H₈NO]⁺, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O₂ - C₄H₈NO]⁺ 418,2. [α]_D²² = -109° (c 0,32, metanol).

EJEMPLO A81. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



30 A. 4-(4-bromobencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una disolución de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,1 mmoles) se añadió disolución de 9-BBN (10,2 mL de disolución 0,5 M, 5,1 mmoles), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h bajo argón. La disolución se enfrió entonces hasta rt y se añadió 1,4-yodobromobenceno (1,3 g, 4,7 mmoles), seguido de K₂CO₃ (843 mg, por 1 hora 6,1 mmoles), DMF (10 mL), agua (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂ (114 mg, 0,15 mmoles). La disolución se calentó hasta 60°C bajo argón durante 3 h y se enfrió hasta rt. Se añadió acetato de etilo (250 mL), y la disolución se lavó con

agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Biotage (50:50 de hexano/acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,2 g, 72%).

B. 4-(4-bromobencil)piperidina

- 5 A una disolución de 4-(4-bromobencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 2,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mmoles) se añadió TFA (0,5 mL), y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. El disolvente se eliminó en vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó con NaOH (0,1 M, 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color beige (520 mg, 93%).

C. 4-(4-bromobencil)-1-metilpiperidina

- 10 Preparada según el método del ejemplo A69, método A, en el documento WO2010/115279, excepto sustituyendo 4-(4-bromobencil)piperidina (520 mg, 2 mmoles). El compuesto del título se aisló como un sólido marrón (490 mg, 89%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 3H).

- 15 D. (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina

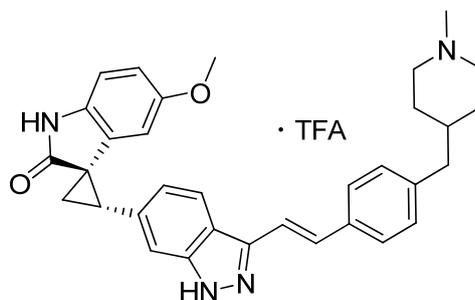
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(4-bromobencil)-1-metilpiperidina (267 mg, 1 mmol). El compuesto del título se aisló como un aceite anaranjado (340 mg, 99%). MS ESI 342,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₁H₃₂BNO₂ + H]⁺ 342,2.

E. (1R,2S)-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

- 20 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (39 mg, 27%). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,97

- 25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,51-7,37 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 1,96 - 1,81 (m, 3H), 1,56 - 1,41 (m, 2H); MS ESI 489,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O + H]⁺ 489,3. [α]_D^{22,8°} = -96° (c 0,26, metanol).

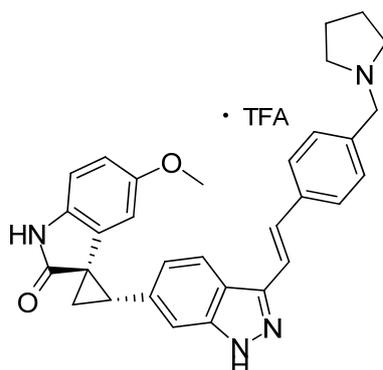
Ejemplo A82. Sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 30 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (24 mg, 17%).

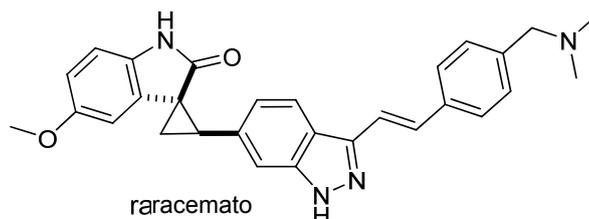
- 35 ¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,53-1,44 (m, 2H); MS ESI 519,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₃H₃₄N₄O₂ + H]⁺ 519,3. [α]_D^{22,8°} = -100° (c 0,29, metanol).

Ejemplo A83. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



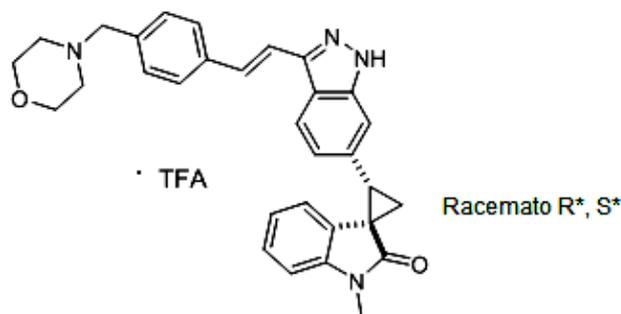
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)pirrolidina (50 mg, 0,16 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (19 mg, 21%). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,56-7,47 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,52 (bs., 2H), 3,37 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 4H), 2,03 (bs., 2H); MS ESI 491,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₀N₄O₂ + H]⁺ 491,2. [α]^{24,2°}_D = -117° (c 0,52, metanol).

Ejemplo A84. (1R*,2R*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El diastereómero menor de la reacción del ejemplo A34B se aisló como una película sólida de color anaranjado-amarillo (36 mg, 3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,46 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,81 (s, 3 H), 3,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,41 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H); MS ESI [M+ H]⁺ 465,2, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O₂+ H]⁺ 465,2.

Ejemplo A87. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-1-metilindolin-2-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para (E)-3-((1H-indazol-5-il)metilen)indolin-2-ona, excepto sustituyendo 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (462 mg, 1,70 mmoles) y 1-metilindolin-2-ona (250 mg, 1,70 mmoles), el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color anaranjado-amarillo (545 mg, 80%). MS ESI 402,2 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₁₂N₃O + H]⁺ 402,01.

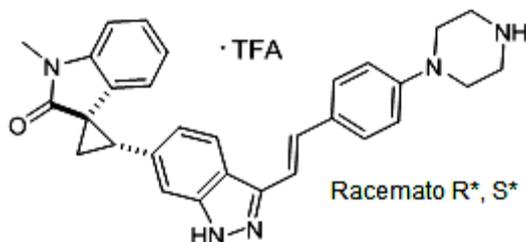
B. (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A6, excepto sustituyendo (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-1-metilindolin-2-ona (545 mg, 1,36 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 9:1 de diastereómeros (405 mg, 72%); MS ESI 416,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₈H₁₄IN₃O + H]⁺ 416,03.

5 C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A45 en el documento WO2010/115279, excepto sustituyendo (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (30 mg, 0,072 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (31 mg, 0,094 mmoles). Después de acoplamiento de Suzuki, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 45%); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54-7,46 (m, 5H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 6H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 491,3, calculado para [C₃₁H₃₀N₄O₂ + H]⁺ 491,24.

15 Ejemplo A89. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 4-(4-etinilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un vial de microondas se cargó con 4-(4-yodofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,773 mmoles), trimetilsililacetileno (0,22 mL, 1,54 mmoles), NEt₃ (3,0 mL), DMF (1,5 mL), CuI (15 mg, 0,080 mmoles) y PdCl₂(PPh₃)₂ (27 mg, 0,039 mmoles). El vial se tapó y se calentó en el microondas a 100°C durante 1 h. Después de eliminar el NEt₃ en vacío, el residuo se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se lavó entonces con NaHCO₃ (sat.) (5 mL), H₂O (5 mL), salmuera (5 mL), y entonces se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó, y entonces el material se disolvió en MeOH (4 mL) y THF (2 mL). Se añadió K₂CO₃ (1,0 mL de una disolución 1 M), y la reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL) y entonces se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó y el producto se secó bajo alto vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (212 mg, 96%); MS ESI 287,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₂₂N₂O₂ + H]⁺ 287,18.

30 B. 4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-piperazin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo

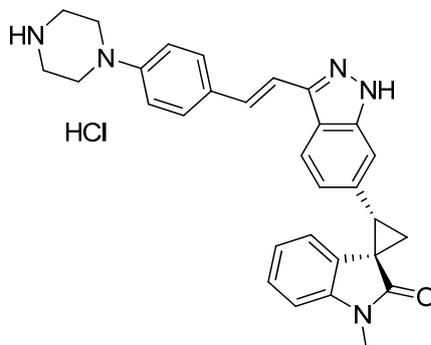
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42A, excepto sustituyendo 4-(4-etinilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (212 mg, 0,740 mmoles) para proporcionar, después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 6:1 a 5:1), el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (137 mg, 45%); MS ESI 415,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₃H₃₅BN₂O₄ + H]⁺ 415,28.

C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A45 en el documento WO2010/115279, excepto sustituyendo (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (37 mg, 0,090 mmoles) y 4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (45 mg, 0,109 mmoles). El disolvente se eliminó, y la amina protegida con Boc se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), para proporcionar un producto impuro el cual se disolvió en CH₂Cl₂ (2,0 mL), y se añadió TFA (200 µL). La reacción se agitó durante 2 h, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino (2,0 mg, 4,0%); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,30 (d, J = 17 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m,

4H), 3,40-3,31 (m, 8H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI $[M + H]^+$ 476,2, calculado para $[C_{30}H_{29}N_5O + H]^+$ 476,25.

Ejemplo A90. Hidrocloruro de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



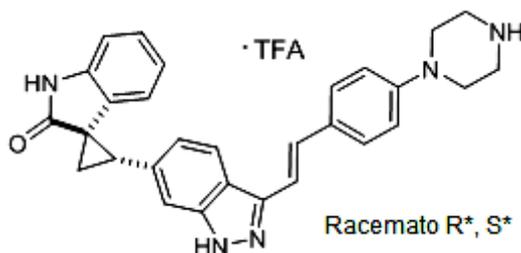
5

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (218 mg, 0,526 mmoles) y 4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (261 mg, 0,631 mmoles). El intermedio protegido con Boc se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 97:3 a 96:4), para proporcionar 218 mg, 72%. Este material se disolvió en CH_2Cl_2 (6,0 mL) y TFA (1,0 mL) y se agitó durante 2 h, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, que proporcionó la sal de TFA. Este material quedó liberado de la base mediante lavado con $NaHCO_3$ (sat.) (10 mL) y extracción con EtOAc (2 x 50 mL). La sal HCl se preparó según el método del ejemplo A42B el cual proporcionó, después de secado, el producto del título (48 mg, 15%); los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A89. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{22} = -100^\circ$ (c 0,43, MeOH).

10

15

Ejemplo A91. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



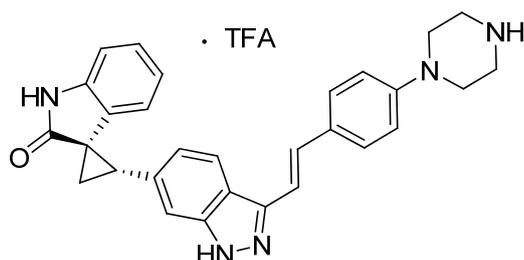
20

25

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A45 en el documento WO2010/115279, excepto sustituyendo (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (72 mg, 0,180 mmoles) y 4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-piperazin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (90 mg, 0,217 mmoles). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 2:1), para proporcionar 38 mg de la amina protegida con Boc, la cual se disolvió en CH_2Cl_2 (2,0 mL), y se añadió TFA (0,1 mL). La reacción se agitó durante 3 h, el disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para rendir el compuesto del título (6,5 mg, 6,0%); 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 17 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 4H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,40-3,31 (m, 5H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H); MS ESI $[M + H]^+$ 462,2, calculado para $[C_{29}H_{27}N_5O + H]^+$ 462,23.

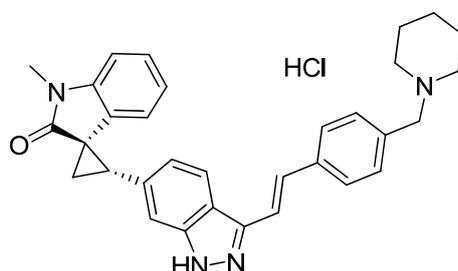
30

Ejemplo A92. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



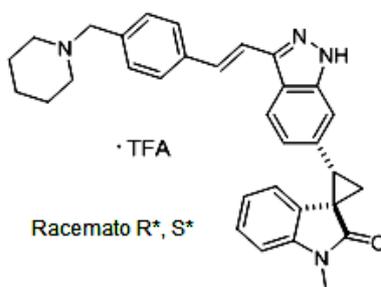
El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A91, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (40 mg, 0,1 mmoles). El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo (23 mg, 40%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el ejemplo A91.

- 5 Ejemplo A94. Hidrocloruro de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



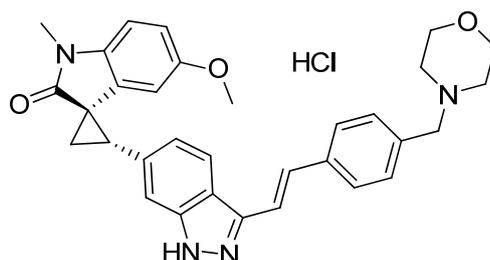
- 10 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (594 mg, 1,43 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (563 mg, 1,72 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 7N en MeOH, 91:8:1), proporcionó 443 mg, 63% de la base libre como un sólido anaranjado pálido. La sal HCl se preparó según el método para A42B, que proporcionó, después de secado, el producto del título (378 mg, 50%); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,54-7,47 (m, 5H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,39 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,99-1,72 (m, 5H), 1,57-1,50 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 489,3, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O + H]⁺ 489,27. Rotación óptica: [α]_D²² = -122° (c 0,49, MeOH).
- 15

EJEMPLO A95. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



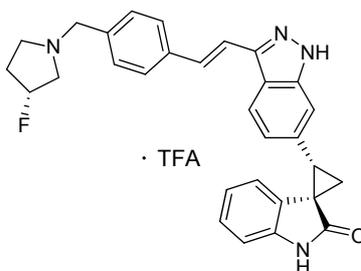
- 20 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A43 en el documento WO2010/115279, excepto sustituyendo (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (44 mg, 0,106 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (45 mg, 0,138 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título (6,5 mg, 10%); los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A94.
- 25

Ejemplo A102. Hidrocloruro de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (512 mg, 1,15 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (454 mg, 1,38 mmoles). La purificación mediante
 10 cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 a 92:8), proporcionó la base libre como un sólido amarillo. La sal HCl se preparó según el método de A42B, que proporcionó después de secado, el producto del título como un sólido amarillo pálido (346 mg, 54%); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 11H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 521,3, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O₃ + H]⁺ 521,26. Rotación óptica: [α]_D²² = -85° (c 0,59, MeOH).

Ejemplo A106. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (R)-1-(4-bromobencil)-3-fluoropirrolidina

15 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A105B en el documento WO2010/115279, excepto sustituyendo hidrocloreto de (R)-3-fluoropirrolidina (576 mg, 4,59 mmoles) y 4-bromobenzaldehído (849 mg, 4,59 mmoles), lo que proporcionó 1,09 g, 91% de un aceite incoloro claro; MS ESI [M + H]⁺ 258,0, calculado para [C₁₁H₁₃BrFN + H]⁺ 258,03.

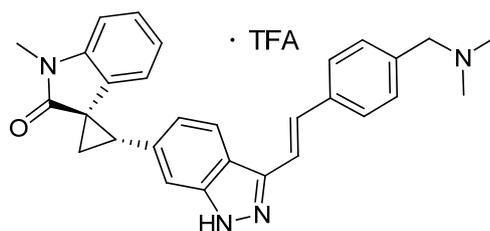
B. (3R)-3-fluoro-1-(4-((E)-2-(4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina

20 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51A, excepto sustituyendo (R)-1-(4-bromobencil)-3-fluoropirrolidina (1,07 g, 4,15 mmoles) y 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (0,77 mL, 4,57 mmoles), lo que proporcionó 1,40 g, 91% de un sólido anaranjado pálido; MS ESI [M + H]⁺ 332,3, calculado para [C₁₉H₂₇BFNO₂ + H]⁺ 332,22.

25 C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

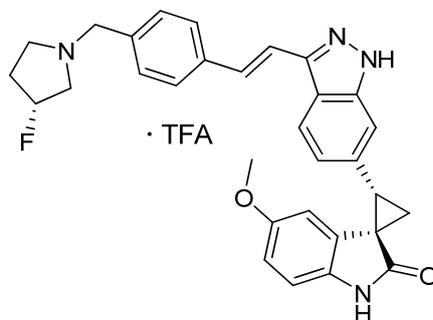
30 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (630 mg, 1,57 mmoles) y (3R)-3-fluoro-1-(4-((E)-2-(4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina (622 mg, 1,88 mmoles). El producto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido después de purificación mediante HPLC preparativa (338 mg, 48%); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 7,80 Hz), 7,55-7,45 (m, 5H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,56 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,46 (d, 1H, J = 52,4 Hz), 4,46 (s, 2H), 3,73-3,31 (m, 5H), 2,65-2,44 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H); MS ESI [M + H]⁺ 479,3, calculado para [C₃₀H₂₇FN₄O + H]⁺ 479,22. Rotación óptica: [α]_D²² = -125° (c 0,44, MeOH).

35 Ejemplo A109. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



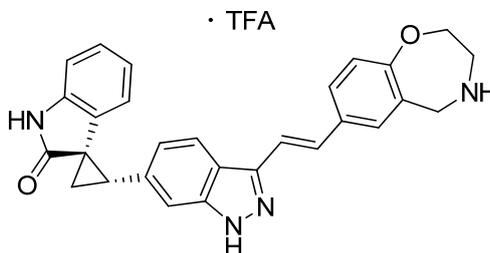
5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (134 mg, 0,322 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (111 mg, 0,386 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa resultó en un sólido amarillo pálido, el cual se sonicó con Et₂O y se filtró, para proporcionar el producto del título (42 mg, 23%); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,54-7,47 (m, 5H), 7,15 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,64 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,02 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,33 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 2,88 (s, 6H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 449,2, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O + H]⁺ 449,23. Rotación óptica: [α]_D²² = -152° (c 0,42, MeOH).

10 Ejemplo A112. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,290 mmoles) y (3R)-3-fluoro-1-(4-((E)-2-(4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)vinil)encil)pirrolidina (115 mg, 0,348 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó 64 mg, 35% del compuesto del título como un sólido de color beige; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,55-7,48 (m, 5H), 7,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,58 (s, 1H), 5,46 (d, 1H, J = 53,2 Hz), 4,46 (bs, 2H), 3,80-3,48 (m, 4H), 3,36 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,26 (s, 3H), 2,54-2,33 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 509,3, calculado para [C₃₁H₂₉FN₄O₂ + H]⁺ 509,24. Rotación óptica: [α]_D²² = -91° (c 0,58, MeOH).

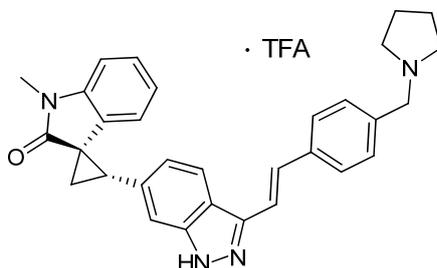
Ejemplo A113. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (105 mg, 0,27 mmoles) y 7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato de (E)-terc-butilo (130 mg, 0,32 mmoles). El residuo de la reacción se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió TFA (0,2 mL), y la mezcla se agitó durante 1 h y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (40 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (br. s, 2H), 3,68 (br. s, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H); MS ESI 449,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₄N₄O₂ + H]⁺ 449,2.

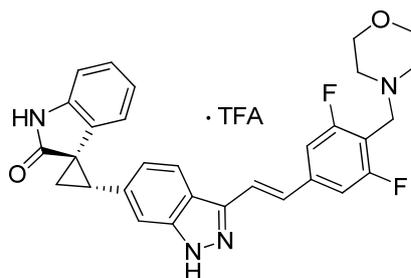
30

Ejemplo A115. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (147 mg, 0,353 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina (133 mg, 0,424 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (46 mg, 22%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,14 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 6,63 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H); MS ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 475,4, calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ 475,25. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -148^\circ$ (c 0,40, MeOH).

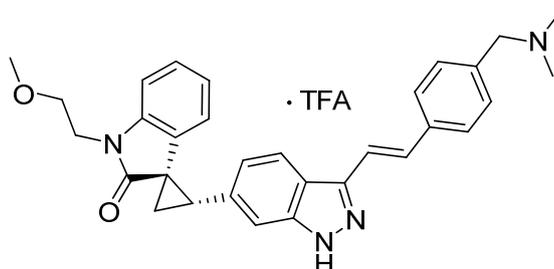
Ejemplo A116. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,311 mmoles) y (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (130,9 mg, 0,358 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (88 mg, 45%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,08-3,84 (bm, 4H), 3,49-3,35 (bm, 5H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H); MS ESI 513,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 513,21.

Rotación óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -121^\circ$ (c 0,34, MeOH).

Ejemplo A131. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

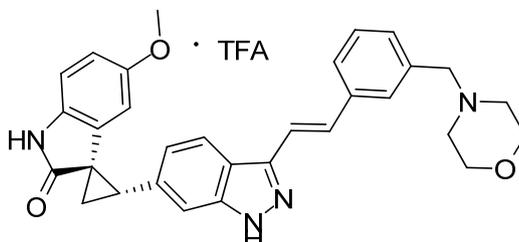


25 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (490 mg, 1,07 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)metanamina (321,7 mg, 1,12 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (297 mg, 46%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50-7,42 (m, 5H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,2 Hz, 2H),

3,35-3,31 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 2,21-2,20 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H); MS ESI 493,4 $[M + H]^+$, calculado para $[C_{31}H_{32}N_4O_2 + H]^+$ 493,26.

$[\alpha]_D^{23} = -169^\circ$ (c 0,36, MeOH).

5 Ejemplo A132. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

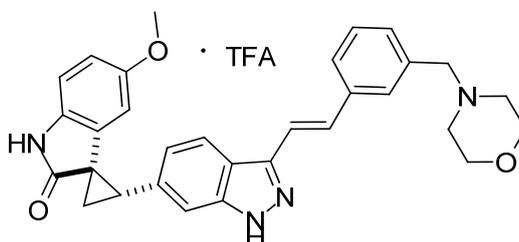


10 El compuesto del título (163 mg, 67%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (184 mg, 0,56 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 8 mL/4 mL, Pd(PPh₃)₄ a 5% en moles, 125°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 5H; s, 3H a 3,20 ppm y m, 2H solapando), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 507,3

15 $[M + H]^+$, calculado para $[C_{31}H_{30}N_4O_3 + H]^+$ 507,2

Rotación óptica $[\alpha]_D^{22} = -89^\circ$ (c 0,34, MeOH).

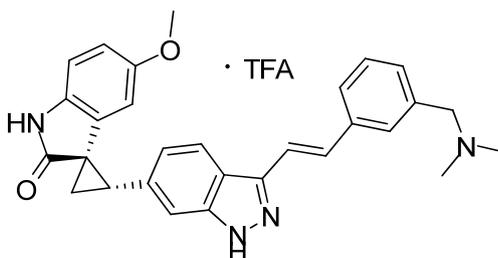
Ejemplo A133. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



20 A una mezcla de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (66 mg, 0,2 mmoles), 4-(3-bromobencil)morfolina (56 mg, 0,22 mmoles), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles) en DMF (2 mL), se añadió ¹Pr₂NEt (0,07 mL, 0,4 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 30 min a 150°C. La mezcla cruda se hizo pasar a través de un microfiltro y se purificó entonces mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 40%)

25 como una espuma de color amarillo claro. La RMN indicó 13% de isómero ramificado. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A132.

Ejemplo A134. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

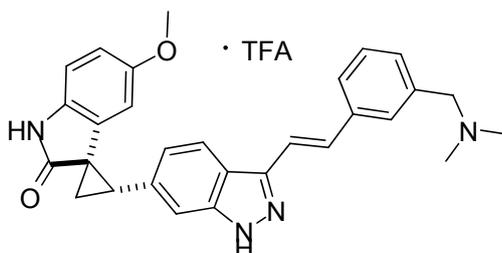


30 El compuesto del título (89 mg, 38%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)fenil)metanamina (161 mg, 0,56 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 8 mL/4 mL, Pd(PPh₃)₄ a 5% en moles, 125°C, 2 h). ¹H RMN (400

MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,70 ppm), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,73 ppm), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,33 (t, J = 8,8 Hz, solapando parcialmente con residuo de MeOH, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,22-2,12 (m, 2H); MS ESI 465,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O₂ + H]⁺ 465,2.

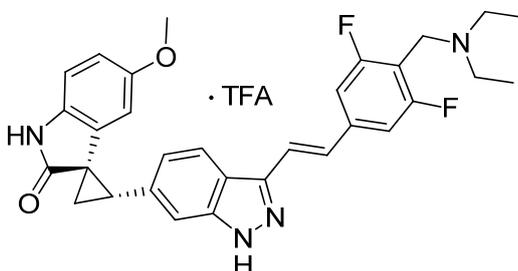
Rotación óptica [α]_D²² = -82° (c 0,38, MeOH).

Ejemplo A135. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A una mezcla de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (100 mg, 0,2 mmoles), 1-(3-bromofenil)-N,N-dimetilmetanamina (43 mg, 0,2 mmoles), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles) en DMF (2 mL), se añadió ⁱPr₂NEt (0,07 mL, 0,4 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 30 min a 125°C. Se hizo pasar a través de un microfiltro y entonces se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. La RMN indicó 7% de isómero ramificado (43 mg, 37%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A134.

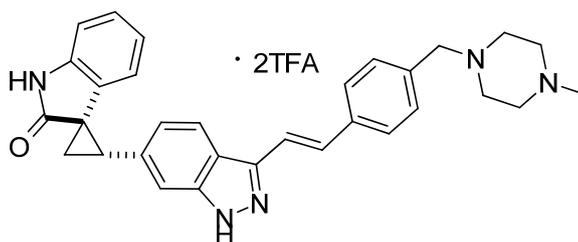
Ejemplo A146. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluorestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,289 mmoles) y (E)-N-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)N-etiletanamina (122,2 mg, 0,347 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (59 mg, 31,6%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,03 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,37-3,28 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,26 (t, J = 11,2 Hz, 6H); MS ESI 529,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₀F₂N₄O₂ + H]⁺ 529,2.

Rotación óptica: [α]_D²³ = -80° (c 0,65, metanol).

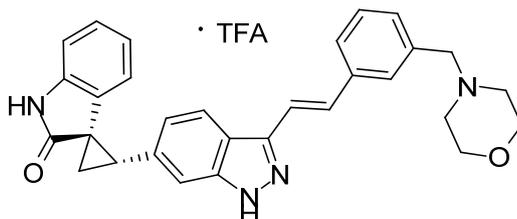
Ejemplo A147. Bis-2,2,2-trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A una mezcla de (1R*,2S*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-(4-bromobencil)-4-metilpiperazina (53,8 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió ⁱPr₂NEt (0,07 mL), seguido de

Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 100°C. La LC-MS mostró baja conversión. Se añadieron más Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles), y la mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 16%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,46 (m, 5H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,04 ppm), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,05 ppm), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,60-3,30 (m, 9H), 2,95 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 9,0 Hz, J = 4,6 Hz, 1H); MS ESI 490,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₁N₅O + H]⁺ 490,3.

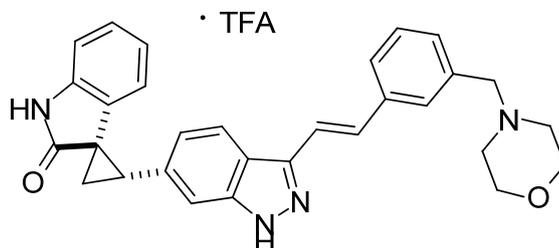
- 10 Ejemplo A151. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 15 El compuesto del título (158 mg, 67%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (160 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (184 mg, 0,56 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 8 mL/4 mL, Pd(PPh₃)₄ a 5% en moles, 125°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 6,98 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,45-3,14 (m, 5H), 2,17-2,08 (m, 2H); MS ESI 477,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₈N₄O₂ + H]⁺ 477,2.

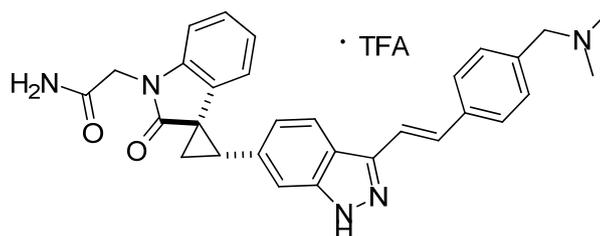
- 20 Rotación óptica [α]²³_D = -144° (c 0,34, MeOH).

Ejemplo A152. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 25 A una mezcla de (1R*,2S*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(3-bromobencil)morfolina (51,2 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió Pr₂NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 19%). La RMN indicó 3% de isómero ramificado. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A151.

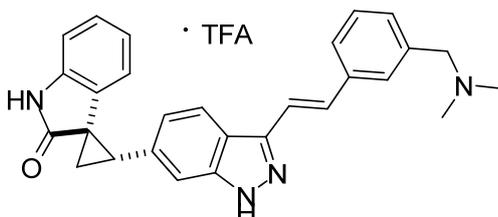
- 30 Ejemplo A160. 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)acetamida



- 35 El compuesto del título (79 mg, 33%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 2-((1R*,2S*)-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)acetamida (183 mg, 0,4 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-

5 1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (161 mg, 0,56 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 8 mL/4 mL, Pd(PPh₃)₄ a 5% en moles, 125°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50-7,43 (m, 5H), 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,04 ppm), 7,04 (d, J = 9,2 Hz, solapando parcialmente con el pico a 7,07 ppm), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,27-2,18 (m, 2H); MS ESI 492,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₉N₅O₂ + H]⁺ 492,2.

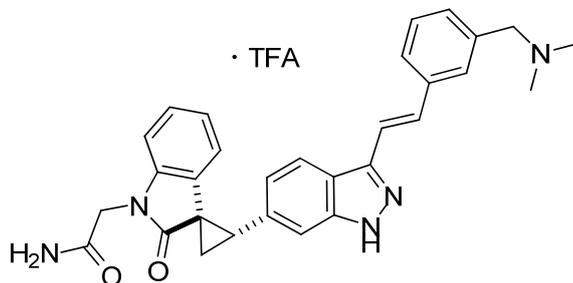
Ejemplo A162. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



10 A una mezcla de (1R*,2S*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-(3-bromofenil)-N,N-dimetilmetanamina (42,8 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió ¹Pr₂NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título (24 mg, 22%, sal de TFA) como un sólido blanco. La RMN indicó 5% del isómero ramificado.

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H, solapando parcialmente con residuo de MeOH), 2,90 (s, 6H), 2,23 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 9,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 435,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₆N₄O + H]⁺ 435,2.

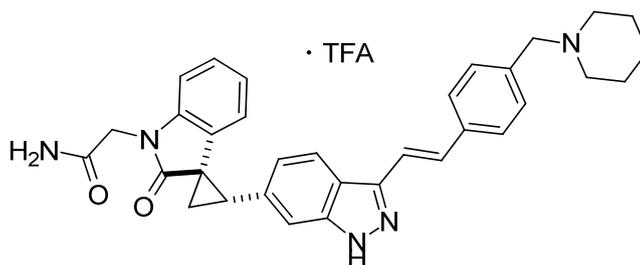
20 Ejemplo A164. 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((1R*,2S*)-(E)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)acetamida



25 El compuesto del título (6,9 mg, 23%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-((1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)acetamida (22,9 mg, 0,05 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (21,6 mg, 0,075 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 2 mL/1 mL, Pd(PPh₃)₄ a 4% en moles, 120°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,79 ppm), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,80 ppm), 7,57-7,52 (m, 4H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,44 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,33-2,24 (m, 2H); MS ESI 492,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₉N₅O₂ + H]⁺ 492,2.

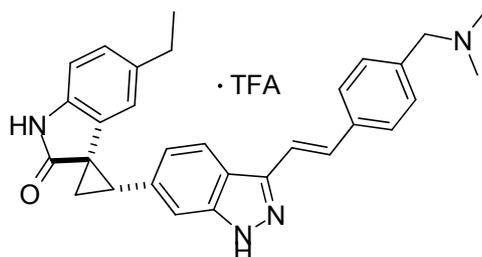
30

Ejemplo A165. 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((1R*,2S*)-(E)-2'-oxo-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)acetamida



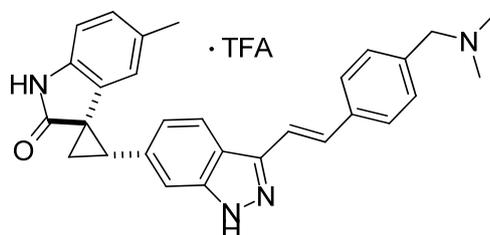
El compuesto del título (12 mg, 37%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-((1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-1'-il)acetamida (22,9 mg, 0,05 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)piperidina (24,6 mg, 0,075 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 2 mL/1 mL, Pd(PPh₃)₄ a 4% en moles, 120°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,50 (m, 5H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,52-3,40 (m, 3H), 2,98 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,00-1,68 (m, 5H), 1,60-1,46 (m, 1H); MS ESI 532,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₃H₃₃N₅O₂ + H]⁺ 532,3.

10 Ejemplo A167. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-etilespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



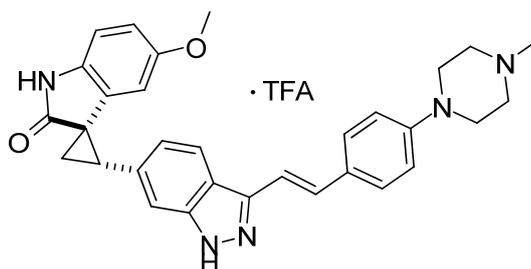
15 El compuesto del título (19,5 mg, 34%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-etilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (42,9 mg, 0,1 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)metanamina (29 mg, 0,1 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 2 mL/1 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2,5% en moles, 120°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,50 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H, solapando parcialmente con residuo de MeOH), 2,88 (s, 6H), 2,25-2,10 (m, 4H), 0,65 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS ESI 463,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₃₀N₄O + H]⁺ 463,2.

20 Ejemplo A169. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título (27 mg, 48%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (41,5 mg, 0,1 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)metanamina (43 mg, 0,15 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 2 mL/1 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2,5% en moles, 120°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 2H, solapando parcialmente con el pico a 7,52 ppm), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H, solapando parcialmente con el pico a 7,53 ppm), 7,46 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H, solapando parcialmente con residuo de MeOH), 2,88 (s, 6H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,88 (s, 3H); MS ESI 449,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₈N₄O + H]⁺ 449,2.

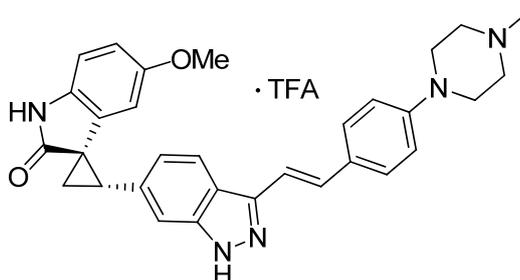
30 Ejemplo A174. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A una mezcla de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (97 mg, 0,2 mmoles) y 1-(4-bromofenil)-4-metilpiperazina (51 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió ¹Pr₂NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. La purificación mediante HPLC preparativa seguida de trituración a partir de MeOH, proporcionó el compuesto del título (4 mg, 3%, sal de TFA) como un sólido blanco.

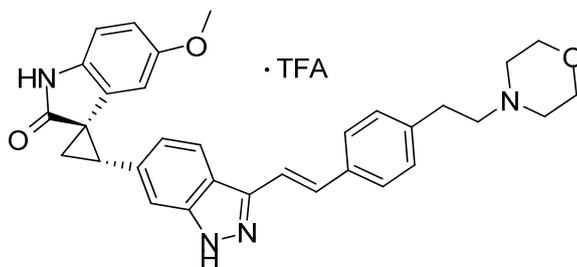
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,44 ppm), 7,44 (d, J = 16,4 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,46 ppm), 7,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,01-3,00 (m, 12H), 2,99 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H); MS ESI 506,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₁N₅O₂ + H]⁺ 506,2.

Ejemplo A175. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (36,0 mg, 0,083 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina (31,9 mg, 0,097 mmoles). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (3 mL) y se vertió en un cartucho PoraPak Rxn Cx de 20 cc. Después de lavar con MeOH (20 mL), el compuesto del título se eluyó usando NH₃ 2M:MeOH (20 mL). Después de la eliminación de los disolventes en vacío, el compuesto del título se purificó mediante HPLC preparativa, para rendir el compuesto del título como la sal de TFA (sólido amarillo, 23,3 mg, 45%). La ¹H RMN fue idéntica a la del ejemplo A174; MS ESI 506,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₁N₅O₂ + H]⁺ 506,3.

Ejemplo A177. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



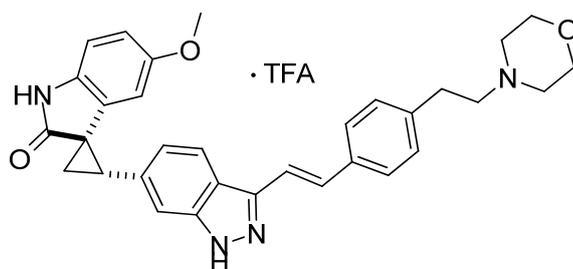
A una mezcla de 4-(4-bromofenil)morfolina (731 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) en un vial de microondas de 20 mL se añadió Et₃N (0,76 mL, 5,4 mmoles, 2 eq.), seguido de Pd(P^tBu)₃ (14 mg, 0,027 mmoles, 1% en moles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se tapó y se calentó a 80°C (temperatura del aceite) durante 2 h. Después de enfriamiento hasta rt, la reacción se paró con NaHCO₃ sat. (10 mL), H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó mediante el sistema en columna Biotage (gradiente de EtOAc/hex: 0-100%), para proporcionar (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)morfolina como un sólido blanco (714 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,53 (br, pseudo s, 4H), 1,32 (s, 12H).

A una mezcla de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)morfolina (138 mg, 0,4 mmoles) en PhCH₃/EtOH (8 mL/4 mL) en un vial de microondas de 20 mL se añadió Na₂CO₃ 1M (0,8 mL, 0,8 mmoles), seguido de Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmoles, 5% en moles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. Después de enfriamiento hasta rt, la mezcla se diluyó con H₂O (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación de los disolventes, el residuo se redisolvió en DMF (4 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (115 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz,

2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,06 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,27-3,12 (m, 5H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 521,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O₃ + H]⁺ 521,2.

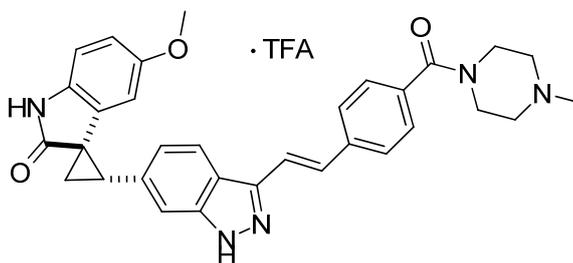
5 Rotación óptica $[\alpha]_D^{23} = -90^\circ$ (c 0,67, MeOH).

Ejemplo A178. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



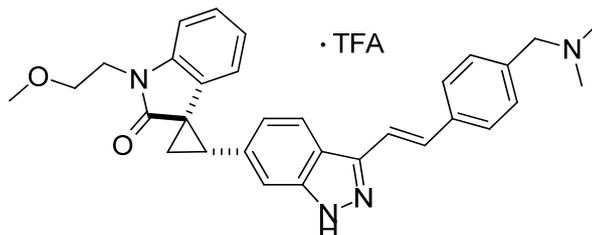
10 A una mezcla de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (100 mg, 0,2 mmoles) y 4-(4-bromofenil)morfolina (54 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió ¹Pr₂NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco 36 mg, 28%, sal de TFA. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A177.

15 Ejemplo A179. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



20 A una mezcla de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (100 mg, 0,2 mmoles) y (4-bromofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (56,6 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió ¹Pr₂NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)₃ (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. La LC-MS mostró estado incompleto y se calentó en el microondas durante otros 90 min a 130°C. La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título (32 mg, 25%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,65-3,10 (m, 12H), 2,96 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H); MS ESI 534,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₃₁N₅O₃ + H]⁺ 534,3.

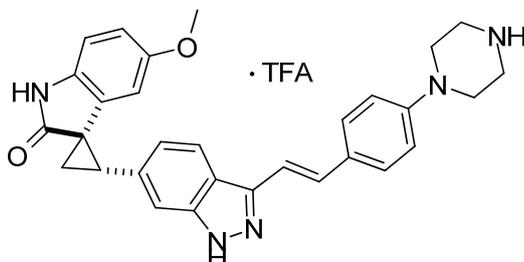
25 Ejemplo A180. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



30 El compuesto del título (30 mg, 25%, sal de TFA) se obtuvo como un aceite pegajoso incoloro a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (92 mg, 0,2 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (86 mg, 0,3 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 3 mL/1,5 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2,5% en moles, 120°C, 2

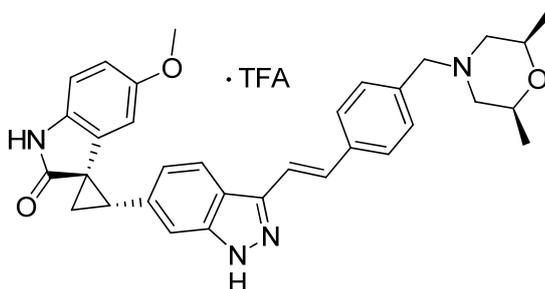
h). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 5H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,28-2,18 (m, 2H); MS ESI 493,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 493,3.

- 5 Ejemplo A182. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 10 El compuesto del título (42 mg, 35%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina (62,8 mg, 0,2 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B ($\text{PhCH}_3/\text{EtOH} = 3$ mL/1,5 mL, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a 2,5% en moles, 125°C , 2 h). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H); MS ESI 492,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 492,2.

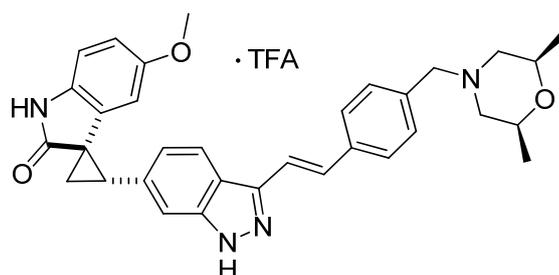
15 Ejemplo A185. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-trans-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 20 El compuesto del título (445 mg, 57%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco amarillento pálido a partir de tres lotes idénticos de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (150 mg, 0,42 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B ($\text{PhCH}_3/\text{EtOH} = 9$ mL/4,5 mL, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a 2,5% en moles, 110°C , 2 h). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 6,80 ppm), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, solapando parcialmente con el pico a 6,82 ppm), 6,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,27 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,70 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS ESI 535,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 535,3.

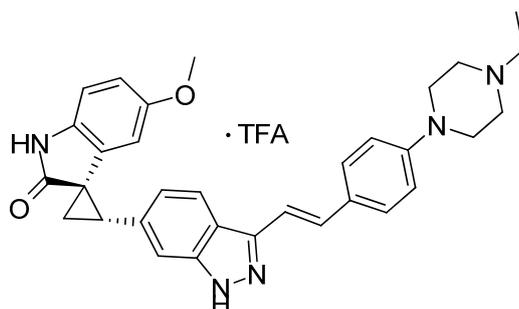
Rotación óptica $[\alpha]_D^{23} = -91^\circ$ (c 0,31, MeOH).

- 30 Ejemplo A186. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-trans-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



5 A una mezcla de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (431 mg, 1 mmol), (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (284 mg, 1,1 mmoles) en PhCH₃/EtOH (8 mL/4 mL) se añadió Na₂CO₃ 1 M (2 mL, 2 mmoles), seguido de Ph(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y entonces se calentó en el microondas durante 2 h a 125°C. Después de la preparación acuosa (extracción con EtOAc) y la eliminación de los disolventes, el residuo se redisolvió en DCE/THF (45 mL/15 mL). Se añadieron cis-2,6-dimetilmorfolina (115 mg, 1 mmol) y NaBH(OAc)₃ (254 mg, 1,2 mmoles), seguidos de AcOH (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a rt y se paró con NaHCO₃ sat. (20 mL), H₂O (20 mL) y salmuera sat. (20 mL). La disolución se extrajo con EtOAc (60 mL x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (132 mg, 20% durante 2 pasos). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A185.

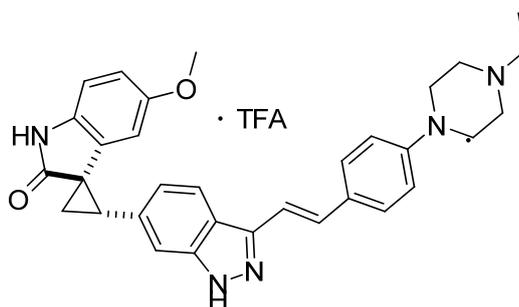
Ejemplo A187. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título (414 mg, 55%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco (HPLC preparativa, seguida de trituración con MeOH) a partir de tres lotes idénticos de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-1-etil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil) piperazina (impura, 205 mg, 0,6 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 6 mL/6 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2,5% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H, solapando parcialmente con residuo de MeOH), 3,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H, solapando parcialmente con el pico a 3,25 ppm), 3,25 (s, 3H, solapando parcialmente con los picos a 3,29 ppm y 3,20 ppm), 3,20 (t, J = 11,8 Hz, 2H, solapando parcialmente con el pico a 3,25 ppm), 3,08 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ESI 520,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₃₃N₅O₂ + H]⁺ 520,3.

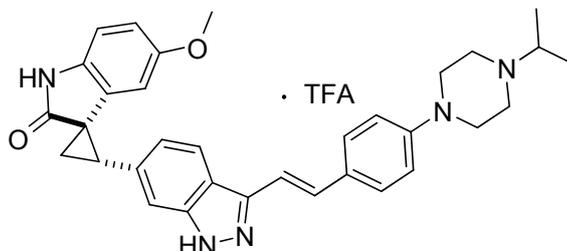
Rotación óptica [α]²³_D = -108° (c 0,37, MeOH).

30 Ejemplo A188. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



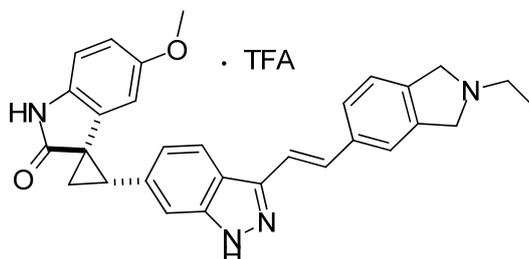
5 El compuesto del título (53 mg, 42%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-1-etil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina (75 mg, 0,22 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 3 mL/1,5 mL, Pd(PPh₃)₄ a 5% en moles, 125°C, 2 h). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A187.

Ejemplo A189. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



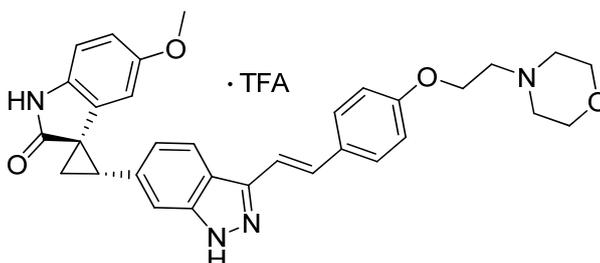
10 El compuesto del título (85 mg, 66%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-1-isopropil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperazina (78,3 mg, 0,22 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 3 mL/1,5 mL, Pd(PPh₃)₄ a 5% en moles, 125°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,44 ppm), 7,44 (d, J = 16,4 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,46 ppm), 7,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,65-3,55 (m, 3H), 3,40-3,30 (m, 6H), 3,08 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,43 (d, J = 5,6 Hz, 6H); MS ESI 534,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₃H₃₅N₅O₂ + H]⁺ 534,3.

Ejemplo A190. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-2-(3-((E)-2-(2-etilisoindolin-5-il)vinil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título (54 mg, 46%, sal de TFA) se obtuvo como un semi-sólido amarillo pálido a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-2-metil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)isoindolina cruda (73,0 mg, 0,24 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 3 mL/1,5 mL, Pd(PPh₃)₄ a 5% en moles, 125°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,60 ppm), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,61 ppm), 7,48-7,37 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 2H), 4,60-4,54 (m, 2H), 3,50 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,31 (t, 1H, solapando con residuo de MeOH), 3,24 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 1H); MS ESI 477,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₈N₄O₂ + H]⁺ 477,2.

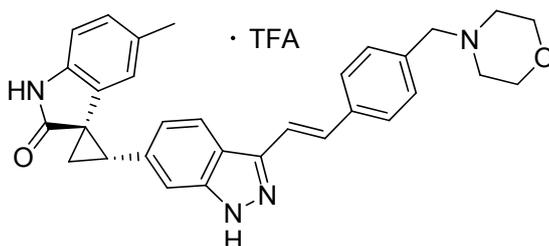
30 Ejemplo A194. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (431 mg, 66%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (431 mg, 1 mmol) y ((E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)morfolina (359 mg, 1 mmol), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 4,5 mL/9 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2% en moles, 125°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 6,78 ppm), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 6,80 ppm), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,30-3,15 (m, 3H; t, J = 8,2 Hz, 1H, solapando con m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H); MS ESI 537,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O₄ + H]⁺ 537,2.

10 Rotación óptica [α]²³_D = -85° (c 0,24, MeOH).

Ejemplo A195. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

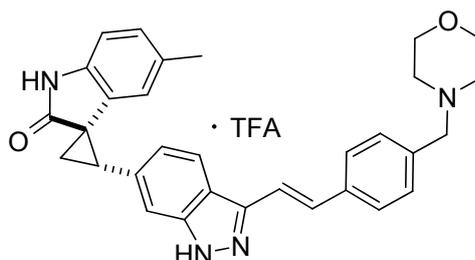


15 El compuesto del título (470 mg, 78%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (415 mg, 1 mmol) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (329 mg, 1 mmol), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 4,5 mL/9 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,99 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,72 (s, 3H); MS ESI 491,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₀N₄O₂ + H]⁺ 491,2.

20

Rotación óptica 89° [α]²³_D = -89° (c 0,28, MeOH).

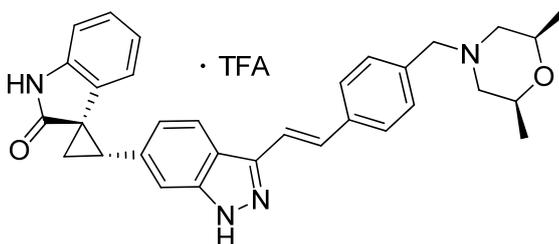
Ejemplo A196. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-5'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



25

El compuesto del título (27 mg, 22%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (83 mg, 0,2 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (66 mg, 0,2 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A195.

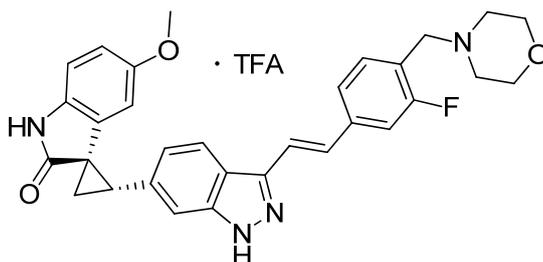
30 Ejemplo A198. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-cis-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título (284 mg, 57%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de dos lotes de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (160 mg, 0,4 mmoles) y cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-morfolina (157 mg, 0,42 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 9 mL/4,5 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2,5% en moles, 110°C, 2,5 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 6,96-6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,34 (d, J = 13,6 Hz, 2H, solapando con residuo de MeOH), 3,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,08 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS ESI 505,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₂H₃₂N₄O₂ + H]⁺ 505,3.

Rotación óptica [α]_D²³ = -134° (c 0,27, MeOH).

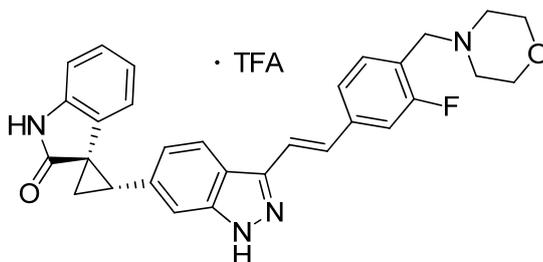
10 Ejemplo A199. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título (154 mg, 60%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (145 mg, 0,42 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 6 mL/6 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2,5% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,50-3,20 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H); MS ESI 525,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₂₉FN₄O₃ + H]⁺ 525,2.

20 Rotación óptica [α]_D²³ = 88° (c 0,27, MeOH).

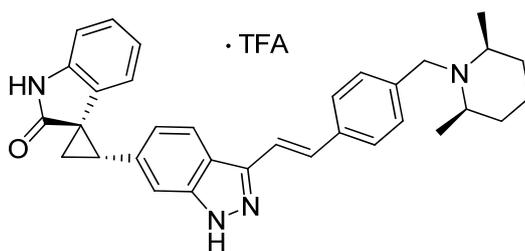
Ejemplo A200. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título (228 mg, 75%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (200 mg, 0,5 mmoles) y (E)-4-(2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (190 mg, 0,55 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 7 mL/7 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,97-6,82 (m, 3H), 6,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,10-3,70 (m, 4H), 3,50-3,15 (m, 5H), 2,12-2,03 (m, 2H); MS ESI 495,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₇FN₄O₂ + H]⁺ 495,2.

30 Rotación óptica [α]_D²³ = -130° (c 0,40, MeOH).

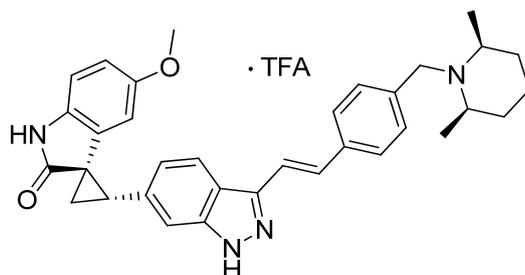
Ejemplo A201. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (91 mg, 74%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (80,2 mg, 0,2 mmoles) y cis-2,6-dimetil-1-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-piperidina (78,5 mg, 0,22 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 1,5 mL/3 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,60 (s, 1H a 7,51 ppm y d, J = 16,8 Hz, 1H a 7,50 ppm solapando, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 7,66 ppm), 7,55-7,38 (m, 5H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H); 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1,2H), 4,26 (s, 0,8H), 3,60-3,50 (m, 0,7 H), 3,28 (t, J = 8,0, 1H, solapando parcialmente con residuo de MeOH), 3,20-3,10 (m, 1,2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,96-1,35 (m, 12H); MS ESI 503,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₃H₃₄N₄O + H]⁺ 503,3.

Rotación óptica [α]_D²³ = -133° (c 0,22, MeOH).

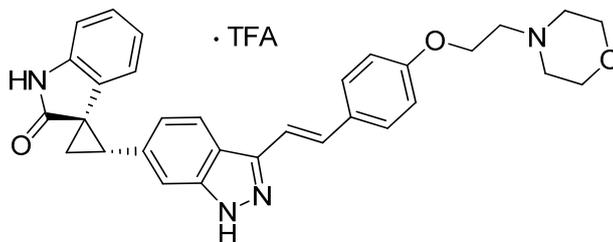
Ejemplo A203. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (78 mg, 60%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y cis-2,6-dimetil-1-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-piperidina (78,5 mg, 0,22 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 1,5 mL/3 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,63 (s, 1H a 7,66 ppm y d, J = 16,4 Hz, 1H a 7,66 ppm, solapando; 2H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,56 (s, 1,2H), 4,28 (s, 0,8H), 3,60-3,50 (m, 0,7H), 3,31 (t, 1H, solapando con residuo de MeOH), 3,23-3,13 (m, 4,3H), OMe y 1,3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,00-1,35 (m, 12H); MS ESI 533,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₄H₃₆N₄O₂ + H]⁺ 533,3.

Rotación óptica [α]_D²³ = -93° (c 0,27, MeOH).

Ejemplo A204. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

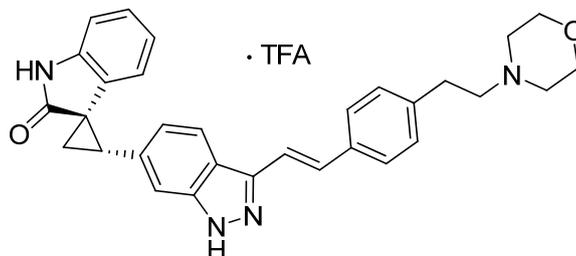


El compuesto del título (94 mg, 74%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (80 mg, 0,2 mmoles) y (E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)morfolina (72 mg, 0,2 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 1,5 mL/3 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 3H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H, solapando parcialmente con el pico a 6,89 ppm), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H,

solapando parcialmente con el pico a 6,91 ppm), 6,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,10-3,76 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H); MS ESI 507,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₀N₄O₃ + H]⁺ 507,2.

Rotación óptica [α]_D²³ = -139° (c 0,29, MeOH).

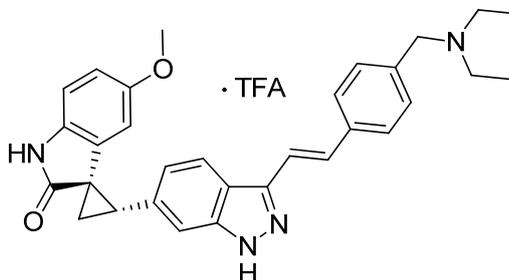
- 5 Ejemplo A205. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 10 El compuesto del título (89 mg, 74%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (80 mg, 0,2 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenetil)morfolina (69 mg, 0,2 mmoles), usando el método para la preparación del ejemplo A51B (PhCH₃/EtOH = 1,5 mL/3 mL, Pd(PPh₃)₄ a 2% en moles, 110°C, 2 h). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 2H); MS ESI 491,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₀N₄O₂ + H]⁺ 491,2.

15 Rotación óptica [α]_D²³ = -141° (c 0,22, MeOH).

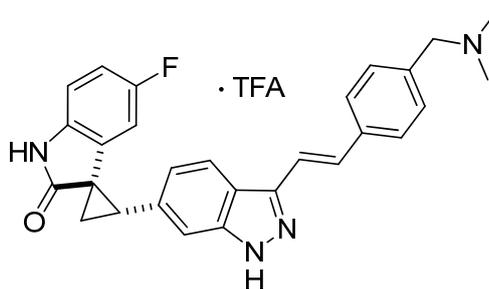
- Ejemplo A206. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



- 20 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (700 mg, 1,62 mmoles) y (E)-N-etil-N-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzil)etanamina (588,5 mg, 1,86 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (448 mg, 46%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,04 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,31-3,18 (bm, 7H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 493,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₃₂N₄O₂ + H]⁺ 493,26.

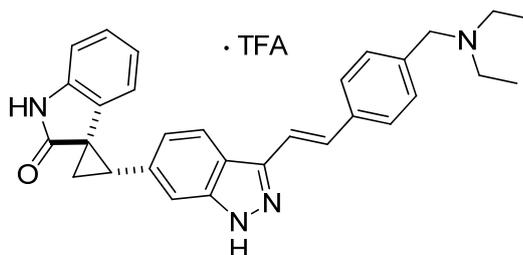
25 Rotación óptica: [α]_D²² = -80° (c 0,286, metanol).

- Ejemplo A208. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-fluoro-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1*R**,2*S**)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (75 mg, 0,178 mmoles) y (E)-*N,N*-dimetil-1(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)metanamina (63,9 mg, 0,222 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (42 mg, 41,4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 5,77 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H); MS ESI 453,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₈H₂₅FN₄O + H]⁺ 453,2.

Ejemplo A211. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1*R**,2*S**)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. *N*-etil-*N*-(4-etinilbencil)etanamina

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,22 g, 5,76 mmoles) a una disolución de 4-etinilbenzaldehído (0,50 g, 3,84 mmoles) en 1,2-dicloroetano (18,75 mL) a rt. Se añadieron entonces dietilamina (0,61 mL, 5,76 mmoles) y ácido acético (0,12 mL, 1,92 mmoles) bajo atmósfera de N₂ a la mezcla a rt, y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se paró con disolución de bicarbonato de sodio sat. (10 mL), y la mezcla se agitó durante 15 min. Entonces se añadió diclorometano (18,75 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo usando diclorometano (10 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó entonces bajo vacío a 40°C/200 mbares. El residuo oleoso resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de diclorometano:metanol (100 a 90:10), para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso amarillo pálido (0,455 g, 63,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,72-2,66 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 187,9 [M + H]⁺, calculado para [C₁₃H₁₇N + H]⁺ 187,14.

B. (E)-*N*-etil-*N*-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)etanamina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando *N*-etil-*N*-(4-etinilbencil)etanamina (0,70 g, 3,73 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,62 mL, 11,21 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado amarillento (1,02 g, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,12 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,54-2,49 (m, 4H), 1,32 (s, 12H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 316,1 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₃₀BNO₂ + H]⁺ 316,24.

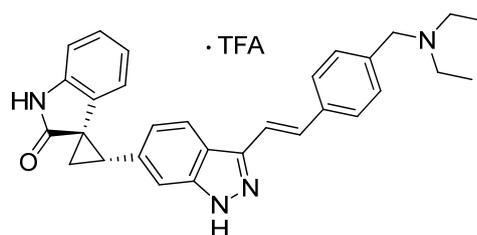
Este intermedio también puede prepararse mediante el siguiente método:

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A211A, usando (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (1,93 g, 7,48 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (2,38 g, 11,22 mmoles) y dietilamina (1,16 mL, 11,22 mmoles), para proporcionar el compuesto del título después de purificación usando Biotage sobre una columna SNAP de 25 g con gradiente de hexano:acetato de etilo (100 a 72:25) como un aceite espeso amarillo pálido (1,55 g, 66%).

D. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R**,2*S**)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1*R**,2*S**)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (70,0 mg, 0,174 mmoles) y (E)-*N*-etil-*N*-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)etanamina (68,76 mg, 0,218 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (29 mg, 29%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,52 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,29-3,17 (m, 5H), 2,25 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 463,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₃₀N₄O + H]⁺ 463,25.

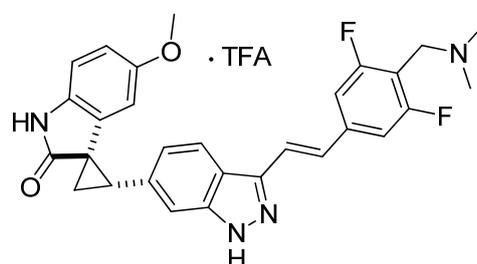
Ejemplo A212. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1*R*,2*S*)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (600 mg, 1,50 mmoles) y (E)-N-etil-N-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)etanamina (589,3 mg, 1,87 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (360 mg, 42%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el ejemplo A211D.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{23} = -194^\circ$ (c 0,577, metanol).

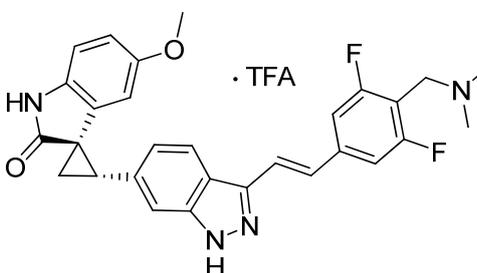
Ejemplo A215. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluorostiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



10 Una mezcla de (1R*,2S*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (50,0 mg, 0,15 mmoles), 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (41,51 mg, 0,165 mmoles), Pd(OAc)₂ (1,69 mg, 0,0075 mmoles), P(oTol)₃ (5,0 mg, 0,016 mmoles) y DIPEA (39,0 mg, 0,30 mmoles) en DMF (1,0 mL), se selló y se calentó con agitación bajo irradiación de microondas a 125°C durante 2 h. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo (20 mL) y agua (5 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo usando acetato de etilo (10 mL), y la capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (4,0 mL), y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró entonces bajo vacío a 40°C/100 mbares, para rendir un residuo amarillento. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9,5 mg, 10%).

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,28 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,18-21,2 (m, 2H); MS ESI 501,3 [M + H]⁺, calculado para [C₂₉H₂₆F₂N₄O₂ + H]⁺ 501,21.

Ejemplo A216. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluorostiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



25 A. (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

Este intermedio se preparó por medio de 2 métodos sintéticos diferentes.

Método 1.

a. 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina

30 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A211A, usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (500 mg, 2,26 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (959 mg, 4,52 mmoles) y disolución 2M de dimetilamina (2,626 mL,

4,52 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (452 mg, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,26 (s, 6H); MS ESI 249,9 [M + H]⁺, calculado para [C₉H₁₀BrF₂N + H]⁺ 249,0.

b. 1-(4-etinil-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina

- 5 Una mezcla de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (0,45 g, 1,79 mmoles), trimetilsililacetileno (0,356 mL, 2,24 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50,49 mg, 0,071 mmoles), CuI (3,42 mg, 0,017 mmoles) y DIPEA (0,46 mL, 2,69 mmoles) en DMF (3,0 mL), se selló bajo atmósfera de argón y se calentó con agitación bajo irradiación de microondas a 100°C durante 2 h. La reacción se diluyó con metanol (9 mL), y el precipitado resultante se retiró por filtración. El licor madre se concentró bajo vacío a 45°C/75 mbares, para proporcionar un aceite espeso marrón.
- 10 El residuo se purificó sobre Biotage usando una columna SNAP de 25 g con gradiente de hexano:acetato de etilo (100 a 80:20), para proporcionar un aceite amarillo como un éter de trimetilsililo (0,250 g, 52%); MS ESI 268,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₄H₁₉F₂NSi + H]⁺ 268,13.

- 15 La desprotección del éter de trimetilsililo anterior se llevó a cabo en metanol (10 mL) y disolución de K₂CO₃ al 10% (1,67 mL) a rt durante 1,5 h. Los disolventes se eliminaron en vacío por debajo de 40°C, y entonces se añadió agua (5 mL) a temperatura ambiente. El producto se extrajo usando diclorometano (2 x 15 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo vacío a 40°C/200 mbares, para proporcionar un aceite parduzco, el cual se purificó sobre Biotage usando una columna SNAP de 25 g con gradiente de hexano:acetato de etilo (100 a 75:75), para proporcionar un aceite amarillo (98 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,35 (s, 6H); MS ESI 195,8 [M + H]⁺, calculado para [C₁₁H₁₁F₂N + H]⁺ 195,09.
- 20

c. (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

- 25 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando 1-(4-etinil-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (97 mg, 0,496 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,21 mL, 1,488 mmoles), para proporcionar el compuesto del título después de purificación sobre Biotage usando una columna SNAP KPNH de 25 g con gradiente de hexano:acetato de etilo (100 a 50:50), como un semisólido marrón (67 mg, 41%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 324,2 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₂₄BrF₂NO₂ + H]⁺ 323,19.

Método 2

a. (E)-2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído

- 30 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A51A, usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (1,10 g, 4,98 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,97 mL, 5,72 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,10 g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H); MS ESI 295,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₅H₁₇BF₂O₃ + H]⁺ 295,13.

- 35 b. (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

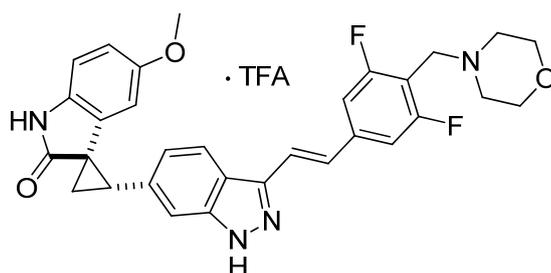
- Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A211A, usando (E)-2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (1,10 g, 3,74 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1,19 g, 5,61 mmoles) y disolución de dimetilamina 2M (3,74 mL, 7,48 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso incoloro (0,571 g, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 324,2 [M + H]⁺, calculado para [C₁₇H₂₄BrF₂NO₂ + H]⁺ 323,19.
- 40

B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

- 45 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (500 mg, 1,15 mmoles) y (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina (393,4 mg, 1,21 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (400 mg, 56,1%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A215.

Rotación óptica: [α]_D²² = -88° (c 0,354, metanol).

- 50 Ejemplo A217. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R*,2S*)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)morfolina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A211A usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (1,0 g, 4,52 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1,438 g, 6,78 mmoles) y morfolina (0,59 mL, 6,78 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,30 g, 98,4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,49 (bm, 4H); MS ESI 292,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₁H₁₂BrF₂NO + H]⁺ 293,0.

B. 1-(4-etinil-2,6-difluorofenil)morfolina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A216A, método 1b, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-morfolina (1,32 g, 4,51 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,65 g, 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71-3,67 (m, 6H), 3,16 (s, 1H), 2,50 (bm, 4H); MS ESI 238,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₃H₁₃F₂NO + H]⁺ 238,10.

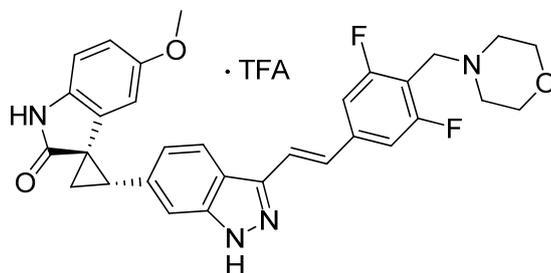
C. (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando 1-(4-etinil-2,6-difluorofenil)morfolina (0,97 g, 4,08 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,78 mL, 12,24 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (1,21 g, 81%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,59-3,66 (m, 6H), 2,51 (bm, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 366,1 [M + H]⁺, calculado para [C₁₉H₂₆BF₂NO₃ + H]⁺ 366,2.

D. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R*,2S*)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (60 mg, 0,139 mmoles) y (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)-morfolina (58,44 mg, 0,16 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (29 mg, 27%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 4H), 7,06 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,10-3,72 (bm, 4H), 3,47-3,42 (bm, 5H), 3,26 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H); MS ESI 543,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₁H₂₈F₂N₄O₃ + H]⁺ 543,22.

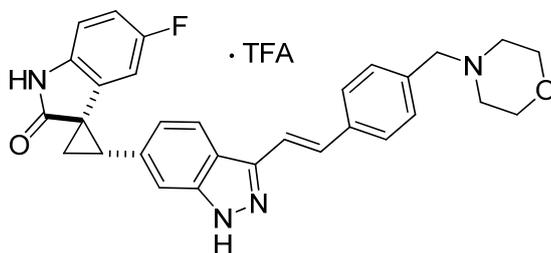
Ejemplo A218. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (600 mg, 1,50 mmoles) y (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)-morfolina (579,6 mg, 1,06 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (345 mg, 40%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo A217.

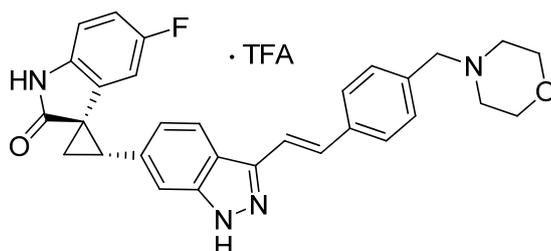
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{22} = -74^\circ$ (c 0,34, metanol).

Ejemplo A219. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1*R**,2*S**)-(*E*)-5'-fluoro-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril-1*H*-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1*R**,2*S**)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (60,0 mg, 0,139 mmoles) y (*E*)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (54,83 mg, 0,173 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (31,0 mg, 37%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,74(d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,08-4,05 (bm, 2H), 3,76-3,70 (bt, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,26-3,23 (bm, 2H), 2,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H); MS ESI 495,3 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₇FN₄O₂ + H]⁺ 495,22.

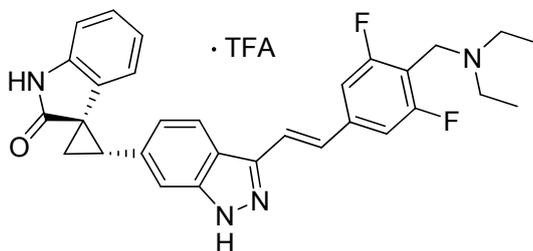
Ejemplo A220. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1*R*,2*S*)-(*E*)-5'-fluoro-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril-1*H*-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1*R*,2*S*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (240 mg, 0,571 mmoles) y (*E*)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (216,7 mg, 0,658 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (230 mg, 66%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el ejemplo A219.

20 Rotación óptica: [α]²²_D = -136° (c 0,404, metanol).

Ejemplo A221. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1*R*,2*S*)-(*E*)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1*H*-indazol-6-il)espiro [ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona



A. N-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-N-etiletanamina

25 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A211A, usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (610 mg, 2,76 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (883,35 mg, 4,15 mmoles) y dietilamina (425,21 mL, 4,15 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (660 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,55-2,50 (m, 4H), 1,07 (t, J = 6,8 Hz, 6H); MS ESI 279,9 [M + H]⁺, calculado para [C₁₁H₁₄BrF₂N + H]⁺ 278,03.

30 B. N-etil-N-(4-etinil-2,6-difluorobencil)etanamina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A216A, método 1b, usando N-(4-bromo-2,6-difluorobencil-)N-etiletanamina (660 mg, 2,37 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (252 mg, 48%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,57-2,51 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 224,0 [M + H]⁺, calculado para [C₁₃H₁₅F₂N + H]⁺ 224,12.

5 C: (E)-N-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)N-etiletanamina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando N-etil-N-(4-etinil-2,6-difluorobencil)etanamina (252 mg, 1,12 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,493 mL, 3,36 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color crema (410 mg, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,58-2,52 (m, 4H), 1,32 (s, 12H), 1,08 (t, J = 6,8 Hz, 6H); MS ESI 352,2 [M + H]⁺, calculado para [C₂₇H₂₆N₆O₂ + H]⁺ 351,22.

Este intermedio también puede prepararse mediante el siguiente método:

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A211A, usando (E)-2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (1,10 g, 3,74 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1,19 g, 5,61 mmoles) y dietilamina (0,58 mL, 5,61 mmoles), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (0,54 g, 41%).

15 C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,311 mmoles) y (E)-N-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)N-etiletanamina (131,4 mg, 0,373 mmoles). La purificación mediante HPLC preparativa, proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (54 mg, 28,4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 5H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,42 (t, J = 6,8 Hz, 6H); MS ESI 499,4 [M + H]⁺, calculado para [C₃₀H₂₈F₂NO₄ + H]⁺ 499,23.

25 Rotación óptica: [α]_D²² = -126° (c 0,46, metanol).

Ejemplo B: ensayo de inhibición de PLK4

Se purificó PLK4 activa a partir de un sistema de expresión de *E. coli* como una fusión de GST amino terminal de los residuos 1-391 de PLK4 humana. La proteína se purificó a partir de extractos de células clarificados después de inducción a 15°C durante la noche, usando cromatografía de permeación de gel de glutatión sefarosa e intercambio iónico (Resource Q). La proteína resultante se desfosforiló con fosfatasa lambda (NEB, No. de catálogo P0753), y se resolvió de la fosfatasa usando glutatión sefarosa. La fusión GST-PLK4 desfosforilada se almacenó en alícuotas a -80°C hasta su uso.

Se midió la actividad de PLK4 usando un sistema de detección de ELISA indirecto. Se incubó GST-PLK4 (4 nM) desfosforilada en presencia de ATP 15 μM (Sigma, No. de catálogo A7699), HEPES-Na²⁺ 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Brij 35 al 0,01% (Sigma, No. de catálogo 03-3170), en una placa de microtitulación de 96 pocillos pre-recubierta con MBP (Millipore, No. de catálogo 30-011). Se dejó que la reacción procediera durante 30 minutos, seguida de 5 lavados de la placa con tampón de lavado (TRIS-Cl 50 mM, pH 7,4 y Tween 20 al 0,2%), e incubación durante 30 minutos con una dilución 1:3.000 de anticuerpo primario (Cell Signaling, No. de catálogo 9381). La placa se lavó 5 veces con tampón de lavado, se incubó durante 30 minutos en presencia de anticuerpo secundario acoplado con peroxidasa de rábano picante (BioRad, No. de catálogo 1721019, concentración 1:3.000), se lavó otras 5 veces con tampón de lavado, y se incubó en presencia de sustrato TMB (Sigma, No. de catálogo T0440). Se dejó que la reacción colorimétrica continuara durante 5 minutos, seguida de la adición de disolución de parada (ácido sulfúrico 0,5 N), y se cuantificó por detección a 450 nm bien con un lector de placa monocromático o basado en filtro (M5 de Molecular Devices, o DTX880 de Beckman, respectivamente).

Se determinó la inhibición del compuesto bien a una concentración fija (10 μM), o a una concentración variable del inhibidor (típicamente 50 μM a 0,1 μM en una titulación de respuesta a la dosis de 10 puntos). Los compuestos se pre-incubaron en presencia de la enzima durante 15 minutos antes de la adición de ATP, y se cuantificó la actividad remanente usando el ensayo de actividad descrito anteriormente. El % de inhibición de un compuesto se determinó usando la siguiente fórmula: % de inhibición = 100 x (1 - (valor experimental - valor de fondo)/(control de alta actividad - valor de fondo)). El valor de CI₅₀ se determinó usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS), con la fórmula: (A+(B/(1+((x/C)^D))))), en donde A = valor de fondo, B = intervalo, C = punto de inflexión, y D = parámetro de ajuste de la curva.

Ejemplos C A E (Omitidos):

Ejemplo F: Ensayo de inhibición de Aurora A

Se determinó la inhibición de Aurora A usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen. El ensayo se llevó a cabo usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con ATP 20 μM y Aurora A 12 nM (Invitrogen, No. de catálogo PV3612). Los valores del % de inhibición se determinaron según las instrucciones del fabricante, y se obtuvieron valores de CI_{50} usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS).

5 Ejemplo G: Ensayo de inhibición de Aurora B

Se determinó la inhibición de Aurora B usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen. El ensayo se llevó a cabo usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con ATP 128 μM y Aurora B 28 nM (Invitrogen, No. de catálogo PV3970). Los valores del % de inhibición se determinaron según las instrucciones del fabricante, y se obtuvieron valores de CI_{50} usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS).

- 10 En la tabla 1, los valores de CI_{50} para las quinasas PLK4, Aurora A y Aurora B se indican como “A”, “B” y “C” para aquellos menores de o iguales a 0,1 μM ; aquellos mayores de 0,1 μM y menores de o iguales a 1 μM ; y aquellos mayores de 1 μM , respectivamente. Los porcentajes de inhibición relativa a una dosis de 1 μM se indican como “X” e “Y” para aquellos iguales a o mayores de 50% de inhibición, y aquellos menores de 50% de inhibición, respectivamente. Como se muestra en la tabla 1, numerosos compuestos de la invención son inhibidores efectivos de PLK4. Con respecto a PLK1, PLK2 y PLK3, los ejemplos A22 y A23 no mostraron más de 50% de inhibición a 10 μM . Además, varios compuestos de la invención inhiben también las quinasas Aurora, en particular la quinasas Aurora B.

Tabla 1: Datos de inhibición de las quinasas PLK4, Aurora A y Aurora B

Compuesto No.	Intervalos de CI_{50}		
	PLK4	Aurora A	Aurora B
Ejemplo A1	C	--	--
Ejemplo A2	C	Y	C
Ejemplo A3	C	--	--
Ejemplo A4	B	--	--
Ejemplo A5	C	--	--
Ejemplo A6	A	Y	B
Ejemplo A7	A	Y	B
Ejemplo A8	C	--	--
Ejemplo A9	B	Y	B
Ejemplo A10	B	Y	B
Ejemplo A11	C	Y	C
Ejemplo A23	A	A	A
Ejemplo A24	A	X	A
Ejemplo A25	B	X	B
Ejemplo A26	A	X	A
Ejemplo A34	A	X	A
Ejemplo A35	A	B	A
Ejemplo A36	A	X	A
Ejemplo A40	B	Y	B
Ejemplo A41	A	X	A
Ejemplo A42	A	X	A

ES 2 603 613 T3

Compuesto No.	Intervalos de Cl ₅₀		
	PLK4	Aurora A	Aurora B
Ejemplo A51	A	A	A
Ejemplo A54	A	X	B
Ejemplo A55	A	X	A
Ejemplo A56	A	A	A
Ejemplo A57	A	X	B
Ejemplo A58	A	X	A
Ejemplo A59	A	X	A
Ejemplo A60	A	X	B
Ejemplo A61	A	X	A
Ejemplo A64	A	X	A
Ejemplo A65	A	X	A
Ejemplo A66	A	X	A
Ejemplo A70	A	Y	A
Ejemplo A71	A	Y	A
Ejemplo A72	A	X	A
Ejemplo A73	A	X	A
Ejemplo A74	A	X	A
Ejemplo A75	A	X	A
Ejemplo A76	A	Y	A
Ejemplo A78	A	X	A
Ejemplo A79	A	X	A
Ejemplo A80	A	X	B
Ejemplo A81	A	X	A
Ejemplo A82	A	X	A
Ejemplo A83	A	X	A
Ejemplo A84	A	X	B
Ejemplo A87	A	X	A
Ejemplo A89	A	X	A
Ejemplo A90	A	X	A
Ejemplo A91	A	X	A
Ejemplo A92	A	X	A
Ejemplo A94	A	X	A
Ejemplo A95	A	X	A

ES 2 603 613 T3

Compuesto No.	Intervalos de Cl ₅₀		
	PLK4	Aurora A	Aurora B
Ejemplo A102	A	X	A
Ejemplo A106	A	X	A
Ejemplo A109	A	X	A
Ejemplo A112	A	X	A
Ejemplo A113	A	X	--
Ejemplo A115	A	Y	--
Ejemplo A116	A	X	A
Ejemplo A131	A	X	A
Ejemplo A132	A	B	A
Ejemplo A133	A	X	A
Ejemplo A134	A	B	A
Ejemplo A135	A	X	A
Ejemplo A146	A	Y	A
Ejemplo A147	A	X	B
Ejemplo A151	A	A	A
Ejemplo A152	A	X	B
Ejemplo A160	A	X	A
Ejemplo A162	A	X	A
Ejemplo A164	A	X	A
Ejemplo A165	A	X	A
Ejemplo A167	A	X	A
Ejemplo A169	A	X	A
Ejemplo A174	A	X	A
Ejemplo A175	A	Y	A
Ejemplo A177	A	X	A
Ejemplo A178	A	A	A
Ejemplo A179	A	A	A
Ejemplo A180	A	A	A
Ejemplo A182	A	X	A
Ejemplo A185	A	X	A
Ejemplo A186	A	X	A
Ejemplo A187	A	X	A
Ejemplo A188	A	X	A

Compuesto No.	Intervalos de CI_{50}		
	PLK4	Aurora A	Aurora B
Ejemplo A189	A	X	A
Ejemplo A190	A	X	A
Ejemplo A194	A	X	A
Ejemplo A195	A	X	--
Ejemplo A196	A	X	A
Ejemplo A198	A	X	A
Ejemplo A199	A	X	A
Ejemplo A200	A	X	A
Ejemplo A201	A	X	A
Ejemplo A203	A	X	A
Ejemplo A204	A	X	A
Ejemplo A205	A	X	A
Ejemplo A206	A	X	A
Ejemplo A208	A	X	A
Ejemplo A211	A	X	A
Ejemplo A212	A	X	A
Ejemplo A215	A	A	A
Ejemplo A216	A	X	A
Ejemplo A217	A	X	A
Ejemplo A218	A	X	A
Ejemplo A219	A	X	A
Ejemplo A220	A	X	A
Ejemplo A221	A	X	A

Ejemplo H: Ensayo de inhibición de FLT3

La actividad enzimática de FLT3 se determinó usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen (Invitrogen, No. de catálogo PV3191). El ensayo se llevó a cabo usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con ATP 117,5 μ M y FLT3 1 nM (Invitrogen, No. de catálogo PV3182). Los valores del % de inhibición se determinaron según las instrucciones del fabricante, y se obtuvieron valores de CI_{50} usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS). En la tabla 2, los valores de CI_{50} para la inhibición de FLT3 se indican como "A", "B" y "C" para aquellos menores de o iguales a 0,1 μ M; aquellos mayores de 0,1 μ M y menores de o iguales a 1 μ M; y aquellos mayores de 1 μ M, respectivamente, para compuestos seleccionados de la invención.

10 **Tabla 2:** Datos de la inhibición de Flt3

Compuesto No.	Intervalos de CI_{50}	Compuesto No.	Intervalos de CI_{50}
Ejemplo A24	A	Ejemplo A131	C
Ejemplo A42	A	Ejemplo A132	A

Ejemplo A56	A	Ejemplo A134	A
Ejemplo A58	A	Ejemplo A175	A
Ejemplo A71	B	Ejemplo A185	B
Ejemplo A112	B	Ejemplo A217	A

Ejemplo I: Ensayos de selectividad de quinasa

La actividad inhibidora de compuestos seleccionados de la invención fue evaluada frente a un panel de 45 enzimas quinatas diferentes por CEREP, Francia. Los ensayos se llevaron a cabo usando métodos de ensayo de HTRF estándar como se documenta por CEREP, frente a los ortólogos humanos de Ab1 quinasa, Akt1/PKBa, AMPKa, BMX quinasa (Etk), Brk, CaMK2a, CaMK4, CDC2/CDK1 (cycB), CHK1, CHK2, c-Met quinasa, CSK, EphB4 quinasa, ERK1, ERK2 (P42mapk), FGFR2 quinasa, FGFR4 quinasa, FLT-1 quinasa (VEGFR1), FLT-3 quinasa, Fyn quinasa, IGF1R quinasa, IRK (InsR), JNK 2, KDR quinasa (VEGFR2), Lck quinasa, Lyn quinasa, MAPKAPK2, MEK1/MAP2K1, p38a quinasa, p38d quinasa, p38g quinasa, PDGFRb quinasa, PDK1, PKA, PKCa, PKCb1, PKCb2, PKCg, Ret quinasa, ROCK2, RSK2, Src quinasa, Syk y TRKA (tabla 3). El % de inhibición se determinó mediante la fórmula: % de inhibición = 100 x (1 - (valor experimental - valor de fondo)/(control de alta actividad - valor de fondo)).

Tabla 3: Valores de porcentaje de inhibición para los ejemplos A2 y A26 a concentración de 10 µM

Quinasa	Ejemplo A2 % de inhibición a 10 µM	Ejemplo A26 % de inhibición a 10 µM
Abl	3	100
Akt1/PKBalfa	-2	-4
AMPKalfa	57	69
BMX (Etk)	-3	39
Brk	1	53
CaMK2alfa	41	9
CaMK4	7	-4
CDC2/CDK1	57	60
CHK1	-4	43
CHK2	-10	-3
c-Met	15	61
CSK	9	75
EphB4	11	65
ERK1	4	1
ERK (P42mapk)	9	2
FGFR4	0	-12
FLT-1 (VEGFR1)	1	30
FLT-3	62	102
Fyn	7	55
IGF1R	20	0

Quinasa	Ejemplo A2	Ejemplo A26
	% de inhibición a 10 μ M	% de inhibición a 10 μ M
IRK (InsR)	4	5
JNK 2	-2	5
KDR (VEGFR2)	14	58
Lck	17	100
Lyn	26	86
MAPKAPK2	-4	2
MEK1/MAP2K1	4	-2
p38alfa	6	-22
p38delta	-10	5
p38gamma	4	-5
PDGFRbeta	4	59
PDK1	4	2
PKA	0	-7
PKCalfa	-2	6
PKCbeta 1	1	-2
PKCbeta 2	4	26
PKCgamma	7	10
Ret	14	86
ROCK2	39	32
RSK2	17	22
Src	-10	51
Syk	--	--
TRKA	54	101

5 La tabla 3 anterior muestra los valores del porcentaje de inhibición obtenidos para los ejemplos A2 y A24 a concentración de 10 μ M. A partir de estos datos de inhibición, es evidente que ciertas quinastas, por ejemplo, Ab1, CSK, FLT-3, Lck, Lyn, Ret y TRKA, son inhibidas por los compuestos de la invención. Estas actividades pueden impartir un beneficio terapéutico adicional a estos compuestos.

La actividad inhibidora de compuestos seleccionados de la invención fue evaluada frente a un panel de 284 enzimas quinastas diferentes por Millipore Corporation. El % de inhibición se determinó mediante la fórmula: % de inhibición = $100 \times (1 - (\text{valor experimental} - \text{valor de fondo}) / (\text{control de alta actividad} - \text{valor de fondo}))$.

Tabla 4: Valores de porcentaje de inhibición para el ejemplo A42 a concentración de 0,1 μ M

Quinasa	% de inhibición a 0.1 μ M
Abl	77
Abl(m)	92
Abl (H396P)	93

ES 2 603 613 T3

Quinasa	% de inhibición a 0.1 μ M
Abl (M351T)	91
Abl (Q252H)	83
Abl(T315I)	98
Abl(Y253F)	75
ALK	64
Arg	89
Arg(m)	90
ARK5	86
Aurora-A	100
Aurora-B	101
Bmx	92
EphA1	61
EphB1	54
FGFR1	96
FGFR1(V561M)	91
FGFR2	88
FGFR2(N549H)	87
FGFR3	90
Flt3	54
GCK	80
IRAK1	52
Itk	82
Lck	77
Lck activada	90
MuSK	90
Ret (V804L)	60
Ron	62
Ros	93
Tie2	98
Tie2(R849W)	83
Tie2(Y897S)	92
TrkA	100
TrkB	101

La tabla 4 anterior muestra los valores del porcentaje de inhibición obtenidos para el ejemplo A42 a concentración de 0,1 μM . Del panel de 284 quinasas, sólo los ejemplos que mostraron más de 50% de inhibición a 0,1 μM se reportan en la tabla 4. A partir de estos datos de inhibición, es evidente que ciertas quinasas, por ejemplo, Ab1, Arg, AurA, AurB, FGFR3, TrkA y TRKB, son inhibidas por los compuestos de la invención. Estas actividades pueden impartir un beneficio terapéutico adicional a estos compuestos.

Ejemplo J: Datos de los compuestos de la invención en líneas de células cancerosas

Se sembraron células de cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB-468, HCC1954), células de cáncer de colon (SW620) y células de cáncer de pulmón (A549), junto con células primarias epiteliales mamarias humanas (HMEC) (1.000 a 4.000 por 80 μl por pocillo, dependiendo de la tasa de crecimiento de las células) en placas de 96 pocillos, 24 horas antes de la extensión del compuesto. Los compuestos se prepararon como disoluciones madre de 10 mM en DMSO al 100%, las cuales se diluyeron con medio de crecimiento de células DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco) (Invitrogen, Burlington, ON, Canadá) que contenía FBS (suero bovino fetal) al 10% hasta concentraciones que variaron de 50 nM a 250 μM . Se extendieron alícuotas (20 μl) de cada concentración a 80 μl de las células pre-sembradas en las placas de 96 pocillos para obtener concentraciones finales de 10 nM a 50 μM . Las células se cultivaron durante 5 días antes de llevar a cabo el ensayo de sulfurodamina B (SRB) para determinar la actividad de inhibición del crecimiento celular por el compuesto.

La sulfurodamina B (adquirida de Sigma, Oakville, ON, Canadá), es un colorante soluble en agua que se une a los aminoácidos básicos de las proteínas celulares. De esta manera, la medición colorimétrica del colorante unido proporciona una estimación de la masa total de proteínas que está relacionada con el número de células. Las células se fijan *in situ* retirando por aspiración suave el medio de cultivo y añadiendo 50 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% enfriado en hielo por pocillo, y se incubaba a 4°C durante 30-60 min. Las placas se lavan con agua cinco veces, y se deja que se sequen al aire durante 5 min. La adición de 50 μl de disolución de SRB al 0,4% (p/v) en ácido acético al 1% (v/v) a cada pocillo, e incubación durante 30 min a RT, concluye la reacción de tinción. Después de la tinción, las placas se lavan cuatro veces con ácido acético al 1% para eliminar el colorante no unido, y entonces se deja que se sequen al aire durante 5 min. El colorante se solubiliza con 100 μl de Tris 10 mM, pH 10,5 por pocillo. La absorbancia se lee a 570 nm.

El porcentaje (%) de inhibición relativa del crecimiento se calculó por comparación con células sólo tratadas con DMSO (100%). Se determinaron los valores de GI_{50} para compuestos con actividad citotóxica. La GI_{50} se calculó usando el software GraphPad PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EEUU). GI_{50} (inhibición del crecimiento), es la concentración de compuesto que causa 50% de inhibición del crecimiento de las células.

En la tabla 5 siguiente, se proporcionan intervalos de valores de GI_{50} para varios ejemplos de compuestos frente a una línea de células de cáncer de mama luminal (MCF-7), dos líneas de células de cáncer de mama basal (MDA-MB-468, HCC1954), una línea de células de cáncer de pulmón (A549), una línea de células de cáncer de colon (SW-620) y células de mama primarias (HMEC). Los compuestos ejemplo demostraron actividades variables de inhibición del crecimiento/inducción de la muerte celular, frente a las células cancerosas del cáncer de mama luminal y las células del cáncer de mama basal, cáncer de pulmón y cáncer de colon. En general, estos compuestos mostraron menos o poca actividad frente a las células normales, como se ejemplifica por HMEC. Los intervalos de GI_{50} se indican como "A", "B", "C" y "D" para valores menores de o iguales a 0,1 μM ; aquellos mayores de 0,1 μM y menores de o iguales a 1 μM ; aquellos mayores de 1 μM y menores de o iguales a 10 μM ; y aquellos mayores de 10 μM , respectivamente.

Tabla 5: Datos de la inhibición del crecimiento celular

Ejemplo No.	Intervalo de GI_{50} de la línea de células					
	MCF-7	MDA-MB-468	A-549	SW-620	HCC-1954	HMEC
A2	D	D	D	D	D	--
A4	C	C	D	C	C	--
A6	B	B	B	B	B	--
A7	B	B	B	B	B	--
A23	A	A	A	A	C	D
A24	B	A	A	A		D
A25	C	B	B	C	D	--
A26	B	B	B	B	C	--

ES 2 603 613 T3

Ejemplo No.	Intervalo de GI ₅₀ de la línea de células					
	MCF-7	MDA-MB-468	A-549	SW-620	HCC-1954	HMEC
A34	--	--	--	B	C	--
A35	A	A	A	A	C	D
A41	A	A	A	C	C	--
A42	A	A	A	A	B	D
A51	A	A	A	A	A	--
A55	B	A	A	B	C	--
A56	B	A	A	A	B	D
A57	B	B	B	B	C	--
A58	D	A	A	A	C	D
A59	--	A	A	A	C	D
A60	A	A	A	B		--
A60	B	A	A	A	A	C
A61	C	A	A	A	C	--
A64	A	A	A	A	B	-
A65	B	A	A	A	A	D
A65	A	A	A	A	B	
A70	C	B	B	C	C	-
A71	B	B	B	B	B	-
A72	B	A	A	A	C	--
A73	C	A	A	A	C	--
A74	C	A	A	A	C	-
A75	B	A	A	A	D	-
A76	B	B	B	C	C	-
A78	C	A	A	A	B	--
A79	B	A	A	A	C	--
A83	C	A	A	A	C	--
A87	A	A	A	B	C	--
A89	C	A	A	B	C	--
A90	A	A	A	A	B	--
A91	A	A	A	A	C	--
A92	A	A	A	A	B	D
A94	A	A	A	A	B	--
A95	C	A	A	A	C	--

ES 2 603 613 T3

Ejemplo No.	Intervalo de GI ₅₀ de la línea de células					
	MCF-7	MDA-MB-468	A-549	SW-620	HCC-1954	HMEC
A102	C	A	A	B	D	--
A106	D	A	A	A	A	C
A109	A	A	A	A	A	--
A112	A	A	A	A	C	--
A115	C	A	A	A	B	--
A116	A	A	A	B	B	--
A119	A	A	A	A	B	
A131	C	A	A	A	B	--
A132	B	A	A	A	C	D
A133	A	A	A	B	D	--
A134	A	A	A	A	B	D
A135	A	A	A	B	D	--
A146	C	A	A	A	C	--
A147	A	A	A	B	C	--
A151	B	B	A	B	C	D
A152	B	A	A	B	C	--
A160	C	A	A	A	A	D
A162	B	A	A	B	C	--
A165	C	A	A	A	C	--
A167	B	A	A	A	C	--
A169	A	A	A		C	--
A174	A	A	A	A	B	--
A175	B	A	A	A	B	C
A177	A	A	A	A	A	--
A178	A	A	A	A	B	--
A179	A	A	A	A	C	--
A180	B	A	A	A	B	--
A182	A	A	A	A	A	--
A185	A	A	A	B	A	--
A186	B	A	A	A	C	--
A187	A	A	A	A	B	--
A188	A	A	A	A	B	--
A189	A	A	A	A	A	C

ES 2 603 613 T3

Ejemplo No.	Intervalo de GI ₅₀ de la línea de células					
	MCF-7	MDA-MB-468	A-549	SW-620	HCC-1954	HMEC
A190	A	A	A	A	A	C
A194	A	A	A	B	D	D
A196	A	A	A	A	B	--
A198	A	A	A	B	A	--
A199	A	A	A	A	D	--
A200	D	A	A	A	C	--
A201	B	A	A	A	B	--
A203	A	A	A	A	C	--
A204	C	A	A	A	D	--
A205	B	A	A	A	B	--
A206	A	A	A	A	C	--
A208	B	A	A	A	B	--
A211	B	A	A	B	C	--
A212	A	A	A	A	C	--
A215	A	A	A	A	A	--
A216	B	A	A	A	C	--
A217	A	A	A	B	B	--
A218	A	A	A	B	A	--
A219	B	A	A	A	B	--
A220	B	A	A	A	D	--
A221	D	A	A	B	C	--

Además de las líneas de células ensayadas como se ha descrito anteriormente, se han ensayado compuestos seleccionados frente a un panel extendido. Éstas incluyen: líneas de células de cáncer de mama (T47 D, MDA-MB-231, HS578T, BT474, SKBR3, HCC1954), una línea de células de cáncer de pulmón (H358), líneas de células de cáncer de cerebro (A172, Hs683, SK-N-SH), líneas de células de cáncer de colon (Colo 205, CT-15, HCT116+/-, HCT116+/+), líneas de células de cáncer de ovario (OVCAR-3, SK-OV-3, SW 626), una línea de células de melanoma (518A2), una línea de células de cáncer de próstata (PC-3) y una línea de células de mama inmortalizadas (184A1). El ensayo de sulfurodamina B (SRB) descrito anteriormente, se usó para ensayar los compuestos de ensayo frente al panel extendido (tabla 6). Los intervalos de GI₅₀ se indican como "A", "B", "C" y "D" para valores menores de o iguales a 0,1 µM; aquellos mayores de 0,1 µM y menores de o iguales a 1 µM; aquellos mayores de 1 µM y menores de o iguales a 50 µM; y aquellos mayores de 50 µM, respectivamente.

Tabla 6: Datos de la inhibición del crecimiento celular

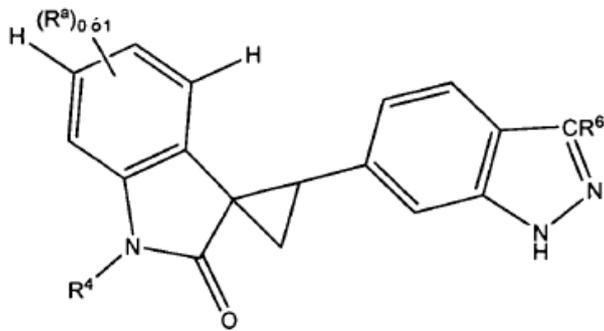
Ejemplo No. Línea celular	Intervalo de GI ₅₀
	A23
T47 D	A
MDA-MB-231	A
HS578T	A
BT474	C
SKBR3	C
H358	A
A172	A
Hs683	A
SK-N-SH	A
Colo 205	A
HCT-15	C
HCT116+/-	C
HCT116+/-	C
OVCAR-3	A
SK-OV-3	C
SW 626	C
518A2	A
PC-3	C
184A1	C

Ejemplo K: Ensayo de angiogénesis *in vitro*

- 5 Ciertos compuestos de la invención exhibieron actividad micromolar y submicromolar frente a tirosinas quinasas de receptor (RTK), tales como FGFR2, VEGFR1, VEGFR2 y PDGFBeta. La actividad frente a estas RTK puede resultar en actividad antiangiogénica la cual está asociada con crecimiento retardado del tumor y/o regresión del tumor. Para medir los efectos antiangiogénicos de los compuestos de la invención, se ensayaron ejemplos seleccionados en un ensayo de angiogénesis como se describe a continuación. Nótese que el compuesto del ejemplo A23 mostró efectos antiangiogénicos a concentraciones submicromolares (La **Figura**).
- 10 Se obtuvieron células HUV-EC-C de la American Type Culture Collection (ATCC, CRL-1730), y se usaron en un subcultivo temprano para el ensayo. Se usó el kit de ensayo de angiogénesis *in vitro* (Chemicon), según las recomendaciones del fabricante. Una mezcla enfriada en hielo de ECMatrix se transfirió a una placa de 96 pocillos pre-enfriada. Después de que la disolución de la matriz hubiera solidificado (>1 hr de incubación a 37°C), se
- 15 en cada pocillo. El antiangiogénico clínico Sutent se usó como un control positivo en comparación con un compuesto de la invención, A13. Después de incubación a 37°C durante 4 hr, se inspeccionó la formación de tubos. Dos métodos, el reconocimiento de patrones y el recuento de puntos de ramificación, se usaron para cuantificar la progresión de la angiogénesis, y se expresaron como un porcentaje del recuento de tubos control (la **Figura**).
- 20 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a ejemplos de realizaciones de la misma, los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse varios cambios en la forma y detalles de la misma, sin apartarse del alcance de la invención englobada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural siguiente:



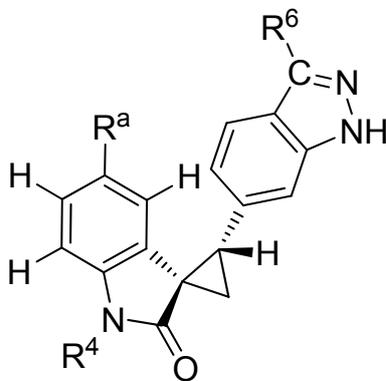
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 R^a es -F, metoxi, metilo o etilo;

R₄ es -H o metilo; y

R⁶ es -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente), en donde el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está sustituido
 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquilamino C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino
 C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, -(CH₂)₀₋₃-N-piperidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-morfolinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-pirrolidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-
 piperazinilo y
 -(CH₂)₀₋₃-N-oxazepanilo, en donde el N-piperazinilo está sustituido opcionalmente en N' con alquilo C₁₋₆ o acilo C₁₋₆.

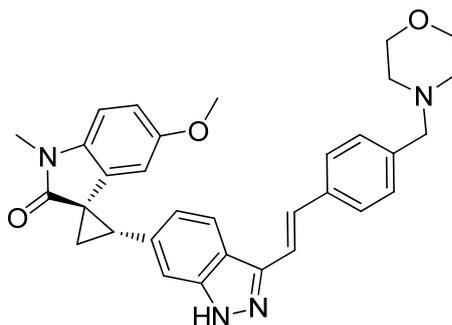
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural siguiente:



15

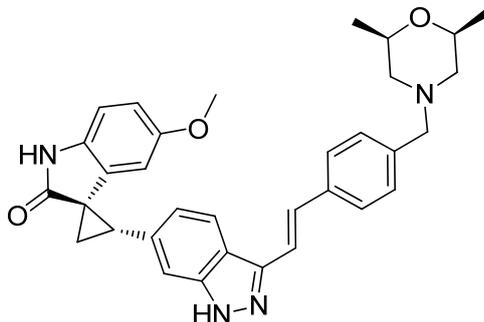
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural siguiente:



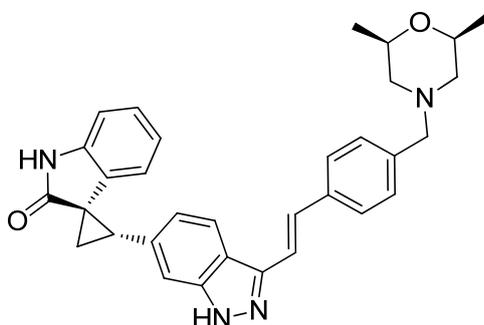
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto representado por la fórmula estructural siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto representado por la fórmula estructural siguiente:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.

10 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de cáncer.

8. El compuesto o sal del mismo para uso de la reivindicación 7 en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, paraneoplasia, osteosarcoma, germinoma, glioma y mesotelioma.

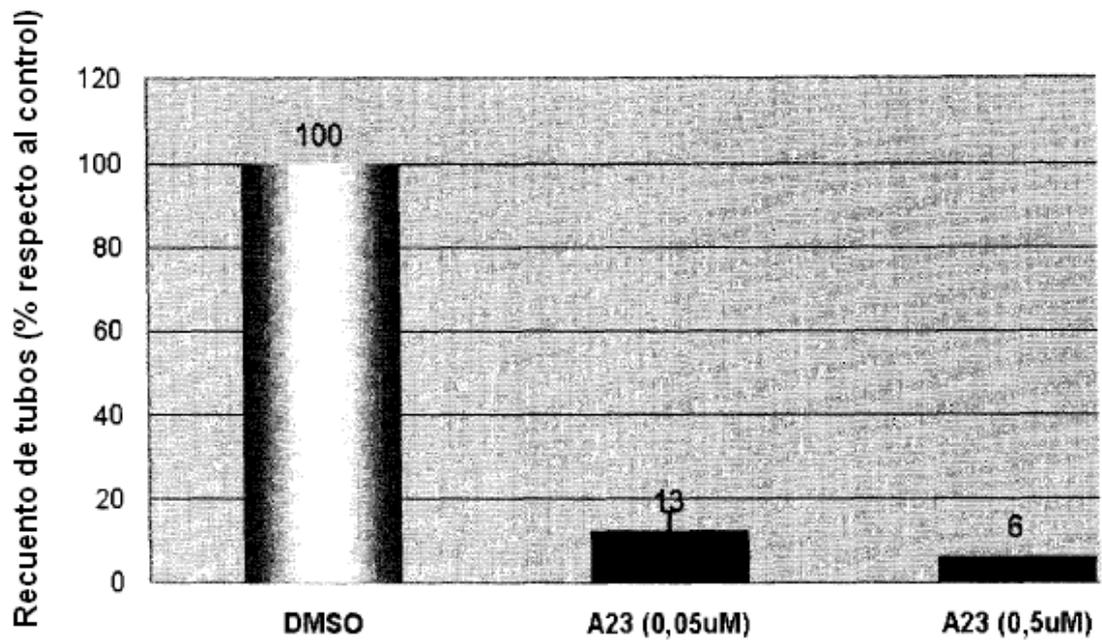
15 9. El compuesto o sal del mismo para uso de la reivindicación 8, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer de colon.

10. El compuesto o sal del mismo para uso de la reivindicación 9, en donde el cáncer es cáncer de mama de subtipo basal o un cáncer de mama de subtipo B luminal.

20 11. El compuesto o sal del mismo para uso de la reivindicación 10, en donde el cáncer es un cáncer de mama de subtipo basal que sobreexpresa a PLK4.

12. El compuesto o sal del mismo para uso de la reivindicación 9, en donde el cáncer es un cáncer de mama de subtipo basal que es cáncer de mama negativo para ER, HER2 y PR.

25 13. El compuesto o sal del mismo para uso de la reivindicación 7 en donde el cáncer es un cáncer de tejidos blandos, en donde el cáncer de tejidos blandos es un sarcoma seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en un fibrosarcoma, un sarcoma gastrointestinal, un leiomioma, un liposarcoma indiferenciado, un liposarcoma pleomórfico, un histiocitoma fibroso maligno, un sarcoma de células redondas, y un sarcoma sinovial.



La Figura Compuesto del ejemplo A23 en el ensayo de formación de tubo celular HUV-EC