

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **107011 A**
7(51) C 07 D 231/56
C 07 D 403/04
C 07 D 401/04
C 07 D 401/14
C 07 D 403/14
C 07 D 401/10
C 07 D 471/04
A 61 K 31/416
A 61 K 31/4184
A 61 K 31/4439
A 61 P 35/00
//(C 7 D 471/04
C 07 D 221:00
C 07 D 221:00)

(21) Регистров № 107011
(22) Заявено на 16.08.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 176484 (32) 18.01.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2003
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.,
LA JOLLA, CA (US)

(72) Изобретател(и):
Siegfried Heinz Reich, Solana Beach, CA
Ted Michael Bleckman, La Jolla, CA
Susan Elizabeth Kephart
William Henry Romines
Michael B. Wallace, San Diego, CA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Искра Владимирова Христова, 1000 София,
ул. "Любен Каравелов" 20

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US01/01477, 18.01.2001

(87) № и дата на PCT публикация:
WO01/53268, 26.07.2001

**(54) ИНДАЗОЛОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ И МЕТОДИ ЗА МЕДИИРАНЕ
ИЛИ ИНХИБИРАНЕ НА КЛЕТЪЧНА ПРОЛИФЕРАЦИЯ**

(57) Индазоловите съединения модулират и/или инхибират клетъчна пролиферация като активност на протеинкинази. Тези съединения и фармацевтични състави, които ги съдържат, могат да медиират например киназависими заболявания, да модулират и/или да инхибират нежелана клетъчна пролиферация. Изобретението се отнася също до терапевтичното или профилактично използване на фармацевтични състави, съдържащи съединенията, и до методи за лечение на рак и на други болестни състояния, свързани с нежелана ангиогенеза и/или клетъчна пролиферация, например диабетна ретинопатия, неоваскуларна глаукома, ревматоиден артрит и псориазис, чрез прилагане на ефективни количества от съединенията.

24 претенции

BG 107011 A

ИНДАЗОЛОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ И МЕТОДИ ЗА МЕДИИРАНЕ ИЛИ ИНХИБИРАНЕ НА КЛЕТЪЧНА ПРОЛИФЕРАЦИЯ

Област на приложение

Това изобретение е насочено към индазолови съединения, които медиират и/или инхибират клетъчна пролиферация, например чрез инхибирането на активността на протеин кинази, такива като VEGF, SHK-1, и циклин-зависими кинази (CDK) като CDK1, CDK2, CDK4 и CDK6. Допълнително изобретението се отнася до фармацевтични състави съдържащи такива съединения и състави, и до методи за лечение на рак, а така също на други болестни състояния, свързани с нежелана ангиогенеза и/или клетъчна пролиферация чрез прилагане на ефективни количества от такива съединения.

Предшестващо състояние на техниката

Неконтролираната клетъчна пролиферация е отличителен белег на рака. Клетъчната пролиферация в отговор на разнообразни влияния се проявява чрез нарушаване регулацията на цикъла на клетъчно делене, процес, чрез който клетките се размножават и делят. Туморните клетки обичайно имат увреждане на гените, които директно или индиректно регулират развитието през цикъла на клетъчно делене.

Хиперпролиферативните болестни състояния, включително ракът, се характеризират с клетки с буйно навиване през клетъчния цикъл, с неконтролирана сила, например поради увреждане на гените, които директно или индиректно регулират развитието през цикъла. Така средства, които модулират клетъчния цикъл и по този начин пролиферацията, биха могли да се използват за лечение на различни болестни състояния, свързани с неконтролирана или нежелана клетъчна пролиферация. В допълнение към раковите хемотерапевтични агенти, инхибиторите на клетъчния цикъл се предлагат също като антипаразити (виж Gray et al., *Curr.*

Med. Chem. 6, 859-875 (1999)) и напоследък са демонстрирани като потенциални антивирусни средства (виж Schang et al., *J. Virol.* 74, 2107-2120 (2000)). Нещо повече, приложимостта на антипролиферативните средства може да бъде разширена към лечение на сърдечносъдови болести, такива като атеросклероза или рестеноза (виж Braun-Dullaeus et al., *Circulation*, 98, 82-89 (1998)) и състояния на възпаление, такива като артрит (виж Taniguchi et al., *Nature Med.*, 5, 760-767(1999)) или псориазис.

Механизмите на клетъчна пролиферация са подложени на активно изследване на клетъчно и молекулярно ниво. На клетъчно ниво нарушаването на регулацията на сигналните пътища, загубата на контроли на клетъчния цикъл, необузданата ангиогенеза или стимулирането на възпалителни пътища са подложени на внимателно изследване, докато на молекулярно ниво тези процеси се модулират с разнообразни протеини, измежду които протеин киназите са важни заподозрени. Общо намаляване на пролиферацията може също да се получи от програмирана клетъчна смърт или апоптоза, която също е регулирана чрез множество пътища, някои включващи протеолитични ензимни протеини.

Измежду кандидатите регулиращи протеини, протеин киназите са фамилия от ензими, които катализират фосфорилирането на хидроксилната група на специфични тирозинови, серинови или треонинови остатъци в протеините. Типично, такова фосфорилиране драматично смущава функцията на протеина и така протеин киназите са централни за регулирането на широко множество клетъчни процеси, включително метаболизъм, клетъчна пролиферация, клетъчна диференциация и клетъчно оживяване. От многото различни клетъчни функции, в които е известно, че се изисква активност на протеин киназите, някои процеси представляват атрактивни цели за терапевтична интервенция за определени болестни състояния. Два примера са контролът на клетъчния цикъл и ангиогенезата, в които протеин киназите играят централна роля; тези процеси са съществени за растежа на твърдите тумори, а така също за други заболявания.

CDK представляват клас от ензими, които играят критични роли в регулирането на преходите между различните фази на клетъчния цикъл, такива като развитието от стадия на покой в G_1 (паузата между митоза и началото на DNA (ДНК) репликацията за нов цикъл на клетъчно делене) до S (периодът на активен DNA синтез), или развитието от G_2 до M фаза, в която настъпва активната митоза и клетъчно делене. Виж напр., статиите събрани в *Science*, vol. 274 (1996), pp. 1643-1677; и *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 13 (1997), pp. 261-291. Образуват се CDK комплекси чрез асоцииране на регулаторна циклинова подединица (напр. циклин A, B1, B2, D1, D2, D3 и E) и каталитична киназна подединица (напр. cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5 и CDK6). Както предполага името, CDK показват абсолютна зависимост от циклиновата подединица за да фосфорилират техния целеви субстрат, и различните киназа/циклинови двойки функционират за регулиране развитието през специфични дялове от клетъчния цикъл.

D циклините са чувствителни към извънклетъчни растежни сигнали и се активират в отговор на митогените по време на G_1 фазата на клетъчния цикъл. CDK4/циклин D играе важна роля в развитието на клетъчния цикъл и по този начин, в инактивирането на ретинобластомния протеин (Rb). Хипофосфорилираният Rb се свързва към фамилия от транскрипционни регулатори, но при хиперфосфорилиране на Rb с CDK4/циклин D, тези транскрипционни фактори се освобождават до активиране на гените, чиито продукти са отговорни за развитието на S фазата. Rb фосфорилирането и инактивирането с CDK4/циклин D позволяват преминаването на клетката извън рестрикционната точка на G_1 фазата, при което чувствителността към извънклетъчни растежни или инхибиторни сигнали се загубва и клетката се въвлича в клетъчното делене. По време на късната G_1 , Rb също се фосфорилира и инактивира чрез CDK2/циклин E и нови данни показват, че CDK2/циклин E може също да регулира развитието в S фазата през паралелен път, който е независим от Rb фосфорилирането (виж Lukas et al., "Cyclin E-induced S Phase Without Activation of the pRb/E2F Pathway," *Genes and Dev.*, vol. 11 (1997), pp. 1479-1492).

Развитието от G₁ до S фаза, осъществено с действието на CDK4/циклин D и CDK2/циклин E, е предмет на множество растежно регулаторни механизми, както отрицателни, така и положителни. Растежни стимули, такива като митогени, причиняват увеличен синтез на циклин D1 и така увеличават функционалната CDK4. В противоположност, клетъчният растеж може да бъде "обуздан", в отговор на DNA увреждане или отрицателни растежни стимули, чрез индуцирането на ендогенни инхибиторни протеини. Тези природно срещащи се протеинови инхибитори включват p21^{WAF1/CIP1}, p27^{KIP1} и p16^{INK4} фамилията, последната от които инхибира изключително CDK4 (виж Harper, "Cyclin Dependent Kinase Inhibitors," *Cancer Surv.*, vol. 29 (1997), pp. 91-107). Отклоненията в тази контролна система, особено тази, която засяга функцията на CDK4 и CDK2, са въввлечени в тласкането на клетките към високо пролиферативното състояние, характеристика на злокачествености като фамилни меланоми, езофагеални карциноми и панкреатични карциноми (виж напр. Hall and Peters, "Genetic Alterations of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and CDK Inhibitors in Human Cancer." *Adv. Cancer Res.*, vol. 68 (1996), pp.67-108; и Kamb et al., "A Cell Cycle Regulator Potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types," *Science*, vol. 264 (1994), pp. 436-440). Свръх-експресирането на циклин D1 се свързва с езофагеалните, на млечната жлеза и люспести клетъчни карциноми (виж напр. DelSal et al., "Cell Cycle and Cancer: Critical Events at the G₁ Restriction Point," *Critical Rev. Oncogenesis*, vol. 71 (1996), pp. 127-142). Гените кодиращи CDK4-специфичните инхибитори на p16 фамилията често имат делеции и мутации в семейната меланома, глиоми, левкемии, саркоми и панкреатични, не малки клетъчни белодробни и на главата и на врата, карциноми (виж Nobori et al., "Deletions of the Cyclin-Dependent Kinase-4 Inhibitor Gene in Multiple Human Cancers", *Nature*, vol. 368 (1994), pp. 753-756). Амплификацията и/или свръхекспресирането на циклин E също са били наблюдавани в широко множество твърди тумори, и увеличените нива на циклин E корелират с лошата прогноза. В допълнение клетъчните нива на CDK инхибитора p27, който действа и като субстрат, и

като инхибитор на CDK2/циклин E, са аномално ниски при рака на млечната жлеза, дебелото черво и простатата, и нивата на експресия на p27 корелират обратнопропорционално с фазата на болестта (виж Loda et al., "Increased Proteasome-dependent Degradation of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27 in Aggressive Colorectal Carcinomas," *Nature Medicine*, vol. 3 (1997), pp. 231-234). Напоследък има данни, че CDK4/циклин D може да изолира p27, както е рецензирано в Sherr, et al., *Genes Dev.*, Vol. 13 (1999), pp. 1501-1512. p21 протеините също изглежда предават p53 тумор-супресирация сигнал към CDK; така, мутацията на p53 в приблизително 50 % от всички човешки карциноми може индиректно да доведе до нарушаване регулирането на активността на CDK.

Данни, станали известни предоставят убедително потвърждение за използването на съединения, инхибиращи CDK и по-специално CDK4 и CDK2, като анти-пролиферативни терапевтични средства. За тази цел са били предложени някои биомолекули. Например US патент № 5 621 082 на Xiong et al. разкрива нуклеинова киселина, кодираща за инхибиторите на CDK6 и WO 99/06540 за CDK. Пептиди и пептидомиметични инхибитори са описани в европейска патентна публикация № EP 666 270 A2, Bandara, et al., *Nature Biotechnology*, Vol. 15 (1997), pp. 896-901 и Chen, et al., *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, Vol. 96 (1999), pp. 4325-4329. Бяха идентифицирани пептидни аптамери от скрининг в Cohen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 95 (1998), pp. 14272-14277. Няколко малки молекули са били идентифицирани като CDK инхибитори (за последни прегледи виж Webster, *The Therapeutic Potential of Targeting Cell Cycle*," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, vol. 7 (1998), pp. 865-887, и Stover, et al., "Recent advances in protein kinase inhibition: current molecular scaffolds used for inhibitor synthesis," *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, Vol. 2 (1999), pp. 274-285). Флавоният флавопиридол показва умерена селективност за инхибиране на CDK спрямо други кинази, но инхибира CDK4, CDK2 и CDK1 еднакво силно с IC₅₀ в обхвата 0.1-0.3 μM. Флавопиридолът понастоящем е във Фаза II на клинични изпитания като онкологичен хемотерапевтик (Sedlacek et al.,

"Flavopiridol (L86-8275; NSC 649890), A New Kinase Inhibitor for Tumor Therapy," *Int J. Oncol.*, vol. 9 (1996), pp. 1143-1168). Аналоги на флавопиридол са предмет на други публикации, например US патент № 5 733 920 на Mansuri et al. (публикация на международна заявка № WO 97/16447) и публикации на международни заявки № WO 97/42949 и WO 98/17662. Резултати с производни на пуринова основа са описани в Schow et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 7 (1997), pp. 2697-2702; Grant et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res*, vol. 39 (1998), Abst. 1207; Legravend et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 8 (1998), pp. 793-798; Gray et al., *Science*, vol. 281 (1998), pp. 533-538; Chang, et al., *Chemistry & Biology*, Vol. 6 (1999), pp. 361-375, WO 99/02162, WO 99/43675 и WO 99/43676. В допълнение, следващите публикации разкриват някои пиримидини, които инхибират циклин-зависими кинази и медирани от растежен фактор кинази: публикация на международна заявка № WO 98/33798; Ruetz et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39 (1998), Abst. 3796; и Meyer et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39 (1998), Abst. 3794.

Бензенсулфонамиди, които блокират клетки в G1 са в развитие от Eisai, виж Owa, et al., *J. Med. Chem.*, Vol. 42 (1999), pp. 3789-3799. Един оксиндолов CDK инхибитор е в развитие от Glaxo-Wellcome, виж Luzzio, et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, Vol. (1999), Abst. 4102 и WO 99/15500. Паулони бяха намерени в сътрудничество с NCI, Schultz, et al., *J. Med. Chem.*, Vol. (1999), pp. 2909-2919. Инденопиразоли са описани в WO 99/17769 и от Seitz, et al, *218th ACS Natl. Mtg.* (Aug. 22-26, 1999, New Orleans), Abst MEDI 316. Аминотиазоли са използвани в WO 99/24416 и WO 99/21845.

CHK1 е друга протеин киназа. CHK 1 играе важна роля като контролна точка в развитието на клетъчния цикъл. Контролните точки са контролни системи, които координират развитието на клетъчния цикъл чрез повлияване образуването, активирането и последващото инактивиране на циклин-зависимите кинази. Контролните точки предотвратяват развитието на клетъчния цикъл в неподходящо време, поддържат метаболитния баланс на клетките, докато клетката е задържана, и в някои случаи могат да

индуцират апоптоза (програмирана клетъчна смърт), когато изискванията на контролната точка не са изпълнени. Виж напр. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell et al., *Science*, 246, 629-634 (1989).

Една серия контролни точки следи целостта на генома и при възприемане на DNA увреждане, тези "контролни точки за DNA увреждане" блокират развитието на клетъчния цикъл в G_1 & G_2 фазите и правят развитието през S фазата бавно. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). Това действие дава възможност процесите на DNA възстановяване да завършат техните цели преди репликацията на генома и се осъществява последващото разделяне на този генетичен материал в нови дъщерни клетки. Важно е, че най-често мутиралият ген в човешкия рак, p53 туморният супресорен ген, продуцира протеин на контролна точка за DNA увреждане, който блокира развитието на клетъчния цикъл в G_1 фаза и/или индуцира апоптоза (програмирана клетъчна смърт), следваща DNA увреждане. Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). Също е било показано, че p53 туморният супресор усилва действието на контролната точка за DNA увреждане в G_2 фаза на клетъчния цикъл. Виж напр. Bunz et al., *Science*, 28, 1497-1501 (1998); Winters et al., *Oncogene*, 17, 673-684 (1998); Thompson, *Oncogene*, 15, 3025-3035 (1997).

Като се има предвид централното естество на p53 туморния супресорен път в човешкия рак, активно са били търсени терапевтични интервенции, които използват уязвимости в p53-дефектен рак. Една очертаваща се уязвимост лежи в действието на G_2 контролната точка в p53 дефектни ракови клетки. Раковите клетки поради това, че им липсва G_1 контрола на контролните точки, са особено уязвими към неутрализиране на последните оставащи бариери, които ги защитават от убиващите рака ефекти на DNA-увреждащите агенти: G_2 контролната точка. G_2 контролната точка се регулира чрез контролна система, която е била запазена от дрождите до хората. Важна в тази запазена система е една киназа, CHK1, която пренася сигнали от сензорния комплекс за DNA увреждане, за

инхибиране активирането на циклин B/Cdc2 киназата, която промотира митотичния вход. Виж напр. Peng et al., *Science*, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez et al., *Science*, 277, 1497-1501 (1997). Било е показано, че инактивирането на CHK1 неутрализира G₂ задържането, индуцирано от DNA увреждане, причинено или от противоракови агенти, или от ендогенно DNA увреждане, а така също като резултат от преференциалното убиване на получени от контролна точка дефектни клетки. Виж напр. Nurse, *Cell*. 91, 865-867 (1997); Weinert. *Science*, 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., *Nature*. 363, 368-371 (1993); и Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell*. 5,147-160 (1994).

Селективното манипулиране на контрола на контролните точки в ракови клетки би могло да позволи широко използване в ракови хемотерапевтични и радиотерапевтични режими и в допълнение може да предложи общ знак на човешка ракова "геномна нестабилност", която да бъде използвана като селективна основа за разрушаването на раковите клетки. Множество фактори поставят CHK1 като основна цел в контрола на контролните точки за DNA увреждане. Изясняването на инхибиторите на тази и функционално свързаните кинази, такива като CDS1/CHK2, една наскоро открита киназа, която действа съвместно с CHK1 в регулирането на развитието на S фазата (виж Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282,1893-1897 (1998)), би предоставило ценни нови терапевтични обекти за лечението на рак.

Друга група кинази са тирозин киназите. Тирозин киназите могат да бъдат от рецепторен тип (имащи извънклетъчни, трансмембранни и вътрешноклетъчни домени) или от не-рецепторен тип (които са изцяло вътрешноклетъчни). Поне една от не-рецепторните протеинови тирозин кинази, а именно LCK, се счита, че медира трансдукцията в Т-клетките на сигнал от взаимодействието на протеин от клетъчна повърхност (Cd4) с напречно-омрежено анти-Cd4 антитяло. Една по-детайлна дискусия на не-рецепторните тирозин кинази е дадена в Volen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993), която е включена тук чрез препратка.

В допълнение към тяхната роля в контрола на клетъчния цикъл, протеин киназите играят също критична роля в ангиогенезата, която е механизмът, чрез който от съществуващите съдове се образуват нови капилляри. Когато се изисква, съдовата система има потенциала да създаде нови капиллярни мрежи, за да поддържа подходящата функция на тъканите и органите. Във възрастните обаче ангиогенезата е доста ограничена, среща се само в процеса на заздравяване на рана и неоваскуларизацията на ендометриума по време на менструацията. Виж Merenmies, J., Parada, L. F., Henkemeyer, M., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 3-10 (1997). От друга страна, нежеланата ангиогенеза е знак за различни заболявания, такива като ретинопатии, псориазис, ревматоиден артрит, свързана с възрастта петниста дегенерация (AMD) и рак (плътни тумори). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Протеин киназите, за които е било показано, че са въввлечени в ангиогенния процес, включват три члена от фамилията на тирозин киназата на рецептора на растежния фактор: VEGF-R2 (рецептор 2 на васкуларния ендотелиален растежен фактор, известен също като KDR (киназен инсертен домен на рецептора) и като FLK-1); FGF-R (рецептор на фибробластния растежен фактор); и TEK (известен също като Tie-2).

VEGF-R2, който се експресира само на ендотелиални клетки, свързва мощния ангиогенен растежен фактор VEGF и медира последващата сигнална трансдукция чрез активирането на неговата вътрешно-клетъчна киназна активност. Така се очаква, че директното инхибиране на киназната активност на VEGF-R2 ще доведе до намаляването на ангиогенезата даже и в присъствието на екзогенен VEGF (виж Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), както е било показано с мутанти на VEGF-R2, които не успяват да медираат сигнална трансдукция. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Освен това изглежда, че VEGF-R2 няма функция във възрастните извън тази на медиране на ангиогенната активност на VEGF. Следователно ще се очаква, че селективен инхибитор на киназната активност на VEGF-R2 ще показва малка токсичност.

Подобно, FGF-R свързва ангиогенните растежни фактори aFGF и bFGF и медира последваща вътрешноклетъчна сигнална трансдукция. Напоследък е било предположено, че растежни фактори като bFGF могат да играят критична роля в индуциране на ангиогенезата в плътни тумори, които са достигнали известен размер. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). За разлика от VEGF-R2 обаче, FGF-R е експресиран в множество различни клетъчни типове из цялото тяло и те могат или не могат да играят важни роли в други нормални физиологични процеси във възрастни. Въпреки това е било докладвано, че системното прилагане на инхибитор с малка молекула на киназната активност на FGF-R, блокира bFGF-индуцирана ангиогенеза в мишки без явна токсичност. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998).

ТЕК (известен също като Tie-2) е друг рецептор на тирозин киназа, експресиран само на ендотелиални клетки, за който е било показано, че играе роля в ангиогенезата. Свързването на фактора ангиопоетин-1 води до автофосфорилирането на киназния домен на ТЕК и има за резултат процес на сигнална трансдукция, който изглежда медира взаимодействието на ендотелиални клетки с пери-ендотелиални носещи клетки, като по този начин улеснява съзряването на новообразувани кръвоносни съдове. Факторът ангиопоетин-2 от друга страна, изглежда антагонизира действието на ангиопоетин-1 на ТЕК и разрушава ангиогенезата. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

Като резултат от гореописаните разработки е било предложено ангиогенезата да се лекува чрез използването на съединения, инхибиращи киназната активност на VEGF-R2, FGF-R и/или ТЕК. Например публикация на международна заявка № WO 97/34876 разкрива някои цинолинови производни, които са инхибитори на VEGF-R2, които могат да бъдат използвани за лечението на болестни състояния, свързани с анормална ангиогенеза и/или увеличена съдова проницаемост, такива като рак, диабет, псориазис, ревматоиден артрит, саркома на Капоши, хемангиома, остри и хронични нефропатии, атерома, артериална рестеноза, автоимунни

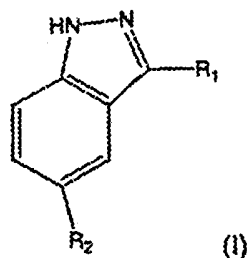
заболявания, остро възпаление и окулярни заболявания с ретинална съдова пролиферация. В допълнение към протеин киназите идентифицирани по-горе, много други протеин кинази са били считани за терапевтични цели и множество публикации разкриват инхибитори на киназна активност, както е направен преглед в следните източници: McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest Drugs*, 7, 553-573 (1998).

Все още обаче има необходимост от други съединения с малка молекула, които могат да бъдат лесно синтезирани и са мощни инхибитори на клетъчна пролиферация, например инхибитори на една или повече протеин кинази като CHK1, VEGF, CDK или CDK/циклинови комплекси. Тъй като CDK4 може да служи като общ активатор на клетъчното делене в повечето клетки, и тъй като комплексите на CDK4/циклин D и CDK2/циклин E управляват ранната G₁ фаза на клетъчния цикъл, има необходимост от ефективни и специфични инхибитори на CDK4 и/или CDK2 за лечение на един или повече типове тумори.

Кратко описание на изобретението

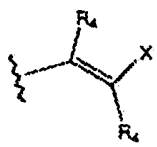
Цел на изобретението е да предостави мощни анти-пролиферативни агенти. Съответно, предмет на изобретението е да достигне до съединения и лекарствени състави, които инхибират активността на една или повече кинази, като CDK, VEGF и CHK-1, или техни циклинови комплекси. Допълнителен предмет е да се предостави ефективен метод за лечение на ракови симптоми чрез инхибиране на кинази, като инхибиране на VEGF, CHK-1, CDK4 или CDK4/D-тип циклинови комплекси, и/или CDK2 или CDK2/E-тип циклинови комплекси. Друг предмет е да се стигне до фармацевтични състави, съдържащи съединения, ефективни за блокиране прехода на ракови клетки към тяхната пролиферативна фаза. Тези и други цели и предимства на изобретението, които ще станат очевидни в светлината на подробното описание по-долу, са постигнати чрез използване средствата за контрол на клетъчния цикъл от изобретението, описано по-нататък.

Съобразно с тези цели, предоставено е съединение, представено с Формула I съгласно настоящото изобретение:



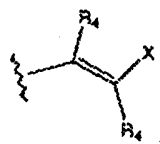
в която:

R₁ е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл, или хетероциклена група, или



в която R₄ е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

R₂ е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или

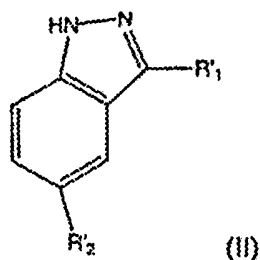


в която R₄ е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група;

или фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I;

или пролекарствено средство или фармацевтично приемлив метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на пролекарственото средство или метаболита.

Съобразно тези цели предоставено е също съединение представено с
Формулата II:

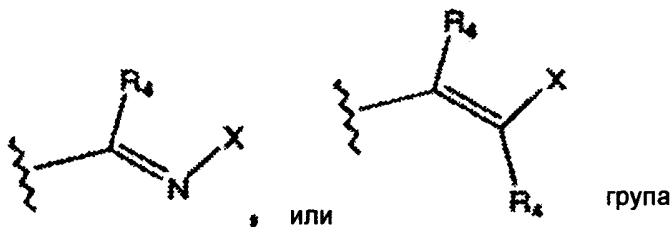


в която R'_1 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил,
карбоцикъл, хетероцикъл,



където всеки R_4 е индивидуално Н или нисш алкил и X е
заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл
или хетероциклена група;

и R'_2 е заместен или незаместен amino, нитро, алкенил, алкил, арил,
хетероарил, карбоцикъл, хетероцикъл,



където R_4 е независимо Н или нисш алкил и X е заместен
или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или
хетероциклена група;

или фармацевтично приемлива сол на съединението с Формула II; или
пролекарствено средство или фармацевтично приемлив метаболит на

съединението с Формула II, или фармацевтично приемлива сол на пролекарственото средство или метаболита.

В съответствие с изобретението, предоставен е също фармацевтичен състав, съдържащ:

(a) средство за контрол на клетъчния цикъл, избрано от:

- (i) съединение с Формулата I или II,
- (ii) или фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I или II; или
- (iii) пролекарствено средство или фармацевтично приемлив метаболит на съединение с Формулата I или II, или фармацевтично приемлива сол на пролекарственото средство или метаболита; и

(b) фармацевтично приемлив носител.

Изобретението също се отнася до методи за получаване на съединения с Формула I и II.

Допълнително съгласно изобретението е предоставен метод за използване на съединение като средство за контрол на клетъчния цикъл за лечение на заболяване или разстройство, медирано чрез инхибиране на киназа, състоящ се в прилагане на пациент, нуждаещ се от това, на съединение с Формула I или II или фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I или II; или пролекарствено средство или фармацевтично приемлив метаболит на съединение с Формулата I или II, или фармацевтично приемлива сол на метаболита или пролекарственото средство.

Изобретението допълнително се отнася до метод за лечение на микотична инфекция, злокачествености или рак, а така също на други болестни състояния, свързани с нежелана ангиогенеза и/или клетъчна пролиферация, състоящ се в прилагането на ефективни количества от съединение с Формула I или II, или фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I или II; или пролекарствено средство или фармацевтично приемлив метаболит на съединение с Формулата I или II

или фармацевтично приемлива сол на метаболита или пролекарственото средство, на пациент нуждаещ се от такова лечение.

Изобретението се отнася също до метод за модулиране и/или инхибиране на киназна активност чрез прилагане на съединение с Формулата I или II или фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I или II; или пролекарствено средство или фармацевтично приемлив метаболит на съединение с Формулата I или II; или фармацевтично приемлива сол на метаболита или пролекарственото средство, на пациент нуждаещ се от това.

В съответствие с изобретението, предоставен е фармацевтичен състав, съдържащ съединение с Формулата I или II или фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I или II; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I или II; или фармацевтично приемлива сол на метаболита или пролекарственото средство, и терапевтичното използване на състава в лечението на заболявания, медирано от киназна активност, такива като рак, а така също на други болестни състояния свързани с нежелана ангиогенеза и/или клетъчна пролиферация, такива като диабетна ретинопатия, неоваскуларна глаукома, ревматоиден артрит и псориазис.

За аспектите на изобретението, отнасящи се до фармацевтичния състав и метода, R_1 може също да бъде водород във Формула I и II.

Средствата от изобретението и съставите съдържащи такива средства, могат да бъдат полезни в лечението на разнообразни заболявания или болестни състояния, свързани с неконтролирана или нежелана клетъчна пролиферация, такива като рак, автоимунни заболявания, вирусни заболявания, гъбни заболявания, невродегенеративни заболявания и сърдечно-съдови заболявания. Така, изобретението е насочено също към методи за лечение на такива заболявания чрез прилагане на ефективно количество от средство от изобретението.

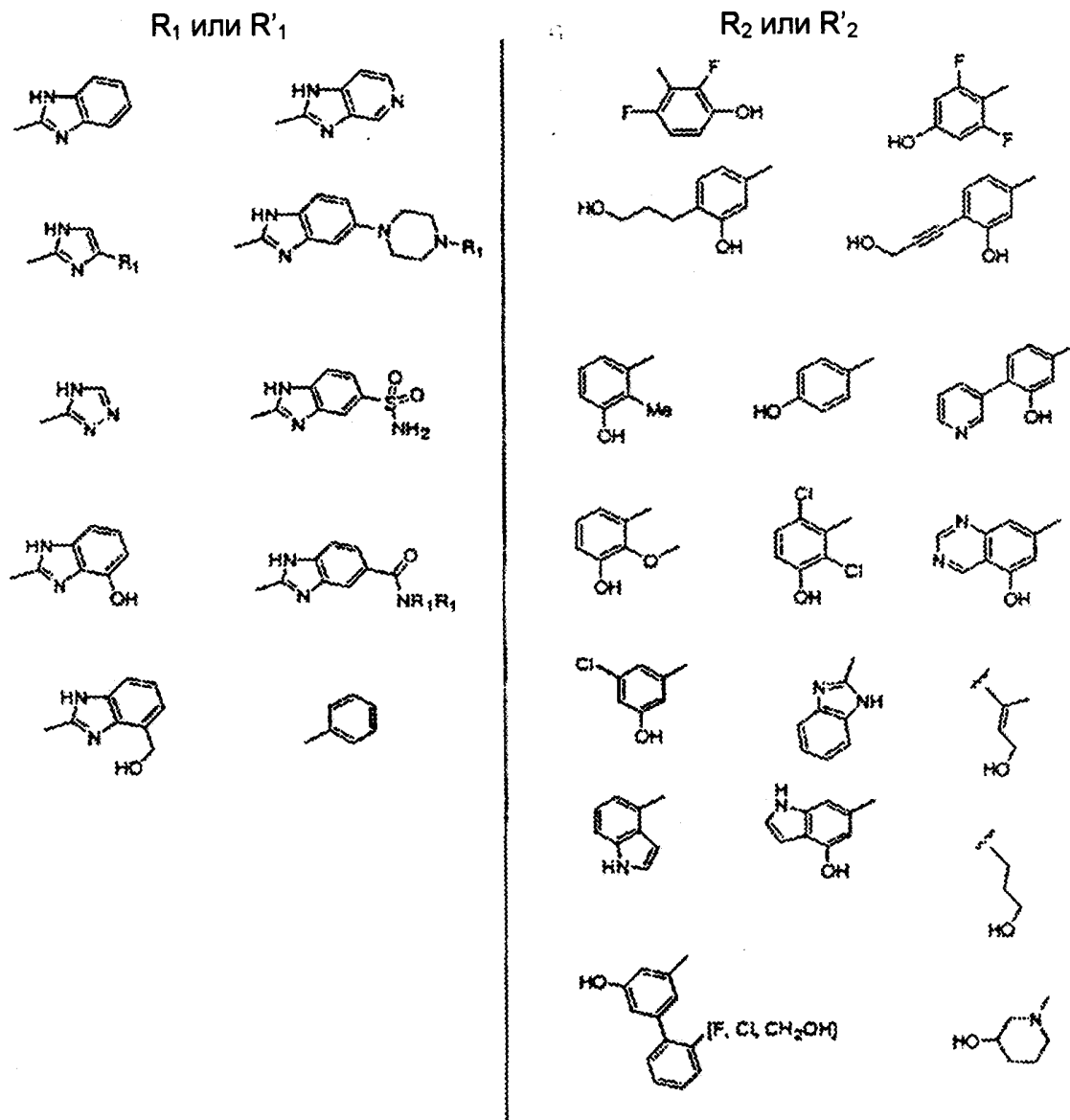
Други аспекти, предимства и особености на изобретението ще станат

явни от подробното описание по-долу.

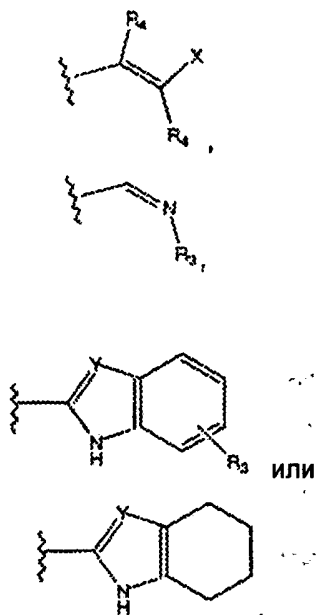
Подробно описание и предпочитани изпълнения на изобретението

Съединенията и съставите от настоящото изобретение са полезни като анти-пролиферативни средства и като инхибитори на киназни комплекси на бозайник, инсектни киназни или гъбни киназни комплекси. Например VEGF, CHK-1, и/или CDK комплекси могат да бъдат инхибирани. Такива съединения и състави също са полезни за контролиране пролиферацията, диференциацията и/или апоптозата.

Примери на R_1 , R_2 , R'_1 и R'_2 групи, предпочитани в съединенията с Формула I или II са изложени по-долу:

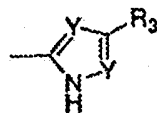


За предпочитане R_1 и R'_1 са:



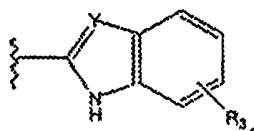
където Y е CH или N или CR_3 , X е, както е дефиниран по-горе и R_3 е H или един или повече заместители, локализирани върху пръстена, такива като заместен или незаместен алкил, алкенил, арил, хетероарил, карбоцикъл, хетероцикъл, хидрокси, халоген, алкокси, арилокси, хетероарилокси, тиаалкил, тиаарил, тиаацил, тиохетероарил или amino;

или



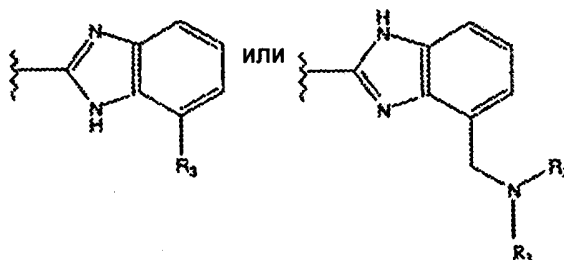
където двата Y могат да бъдат еднакви или различни.

В онези изпълнения, в които R_1 или R'_1 е



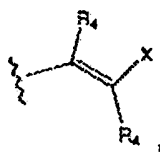
трябва да има един или повече R_3 заместители върху фениловия пръстен.

По-предпочитано, R_1 и R'_1 са заместени или незаместени



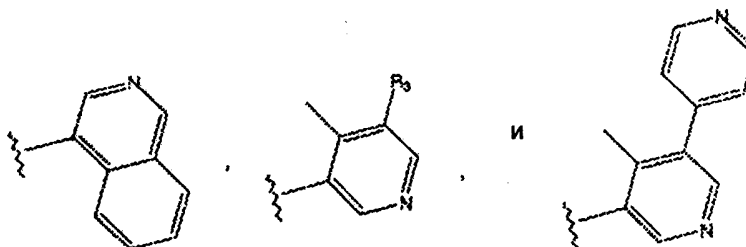
където R_3 групите са, както са дефинирани по-горе. Също, два R_3 заедно с един съседен азот могат да образуват хетероарилен или хетероциклен пръстен.

За предпочитане, R_2 и R'_2 са незаместен или заместен фенил или

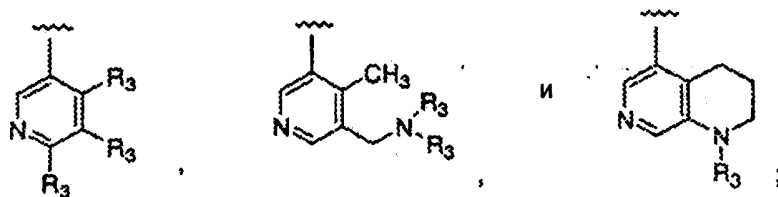


където R_4 е H или нисш алкил и X е заместена или незаместена група избрана от алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероцикъл.

Други предпочитани R_2 и R'_2 групи са заместени или незаместени хетероарили като:



Други предпочитани R_2 и R'_2 групи са



където R_3 е, както е дефиниран по-горе.

Особено предпочитани заместители за фенила на R_2 включват флуор, хлор, хидроксил или алкокси група, такава като метокси. Примери на предпочитани R групи, X , и Y групи се намират в примерните съединения, които следват.

Y за предпочитане е азот.

X за предпочитане е арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероцикъл, най-предпочитано фенил.

R_2 и R'_2 може също да бъде amino ($-NR'R''$), където R' и R'' са независимо както са дефинирани за R_3 по-горе, и заедно с един съседен азот могат да образуват пръстен.

R_4 за предпочитане е водород или може да бъде нисш алкил имащ 1-6 въглеродни атома, които могат да бъдат заместени или незаместени. Двата R_4 могат да бъдат еднакви или различни.

Други предпочитани R_1 , R_2 , R'_1 и R'_2 групи се намират в примерните съединения, които следват.

Може да бъде използвана всяка желана алкилова група напр. като R_1 или R_2 , или R'_1 , или R'_2 , или R_3 , или X . Алкиловата група може да бъде алкилова група с права или разклонена верига, имаща един до дванадесет въглеродни атома. Примерни алкилови групи включват метил, етил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, пентил, изопентил, трет.-пентил, хексил, изохексил и подобни. Алкилът може да бъде заместен или незаместен. Предпочитани заместени алкили включват флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, 2-флуороетил, 3-флуоропропил, хидроксиметил, 2-хидроксиетил, 3-хидроксипропил и подобни.

Може да бъде използван всеки желан арил, хетероарил, карбоцикъл

или хетероциклена група, като напр. R_1 или R_2 , или R'_1 , или R'_2 , или R_3 , или X . Групите могат да бъдат кондензирани или не-кондензирани, моноциклени или полициклени.

Предпочитани арилни и хетероарилни групи включват моноциклени и полициклени ненаситени или ароматни пръстенни структури, като "арил" се отнася до тези, които са карбоцикли и "хетероарил" се отнася до онези, които са хетероцикли. Примери на пръстенни структури включват фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрахидронафтил, фурил, тиенил, пиролил, пиридил, пиридинил, пирозолил, имидазолил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1-Н-тетразол-5-ил, индолил, хинолинил, бензотиофенил (тианафтенил), фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, изохинолинил, акридинил, пиримидинил, бензимидазолил, бензофуранил и подобни.

Предпочитани карбоциклени групи включват тези, имащи от три до дванадесет въглеродни атома, включително бициклени и трициклени циклоалкилови структури. Предпочитани карбоциклени групи включват циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил и подобни.

Предпочитани хетероциклени групи включват наситени пръстени съдържащи въглеродни атоми, например съдържащи 4 или 5 пръстенни въглеродни атоми, и поне един хетероатом, избран от азот, кислород и сяра и без ненасищане. Предпочитани хетероциклени групи включват пиролидинил, пиперидинил, тиазинил и морфолинил.

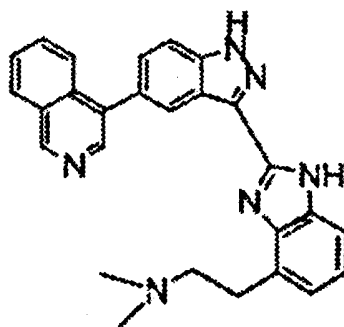
R_1 , R_2 , R_3 , Y , X и други R групи могат да бъдат незаместени или заместени с всеки желан заместител или заместители, които не повлияват неблагоприятно желаната активност на съединението. Примери на предпочитани заместители са тези, намиращи се в примерните съединения които следват, както и халоген (хлоро, йодо, бромо или флуоро); C_{1-6} -алкил; C_{1-6} -алкенил; C_{1-6} -алкинил; хидроксил; C_{1-6} -алкоксил; амино; нитро; тиол; тиоетер; имин; циано; амидо; фосфонато; фосфин; карбоксил; тиокарбонил;

сулфонил; сулфонамид; кетон; алдехид; естер; кислород (=O); халоалкил (напр. трифлуорометил); карбоциклен циклоалкил, който може да бъде моноциклен или кондензиран, или некондензиран полициклен (напр. циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклохексил), или хетероциклоалкил, който може да бъде моноциклен или кондензиран, или некондензиран полициклен (напр. пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); карбоциклен или хетероциклен, моноциклен или кондензиран или некондензиран полициклен арил (напр. фенил, нафтил, пиролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридинил, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил); amino (първичен, вторичен или третичен); нитро; тиол; тиоетер, O-нисш алкил; O-арил, арил; арил-нисш алкил; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; и подобни.

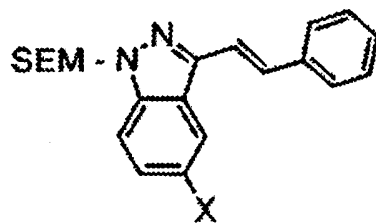
Такива остатъци могат също да бъдат по избор заместени с кондензирана пръстенна структура или мост, например OCH₂-O.

Тези заместители могат евентуално да бъдат допълнително заместени със заместител, избран от такива групи.

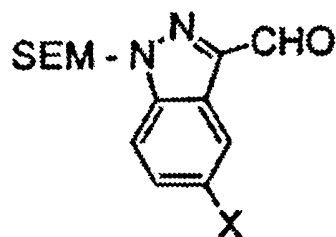
Предпочитани съединения са показани в примерите, които следват, а така също:



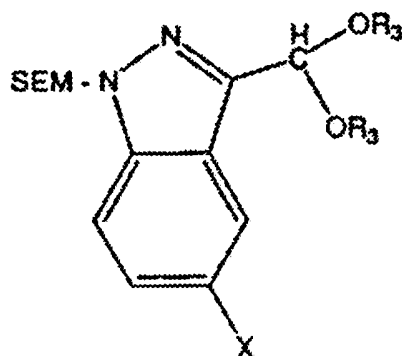
Настоящото изобретение се отнася също до междинни съединения, полезни при получаването на съединения с Формула I или II. Едно особено предпочитано междинно съединение има структурата:



Друго предпочитано междинно съединение има структурата:



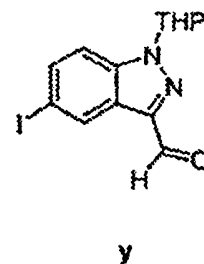
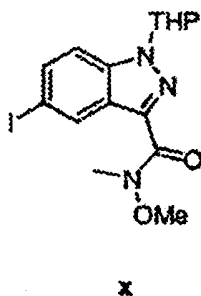
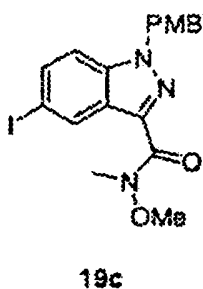
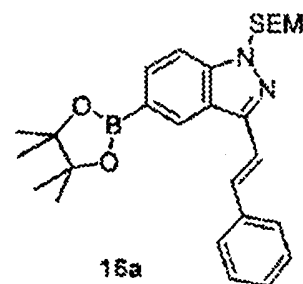
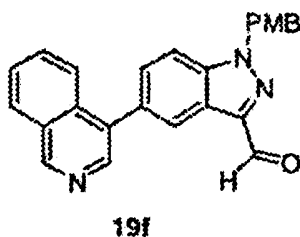
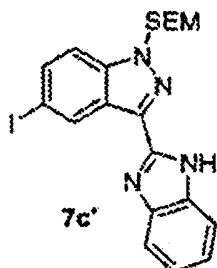
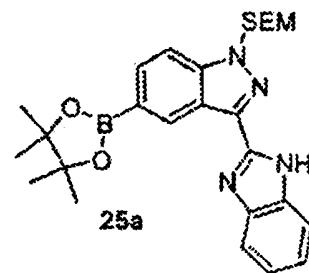
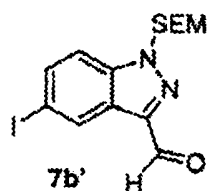
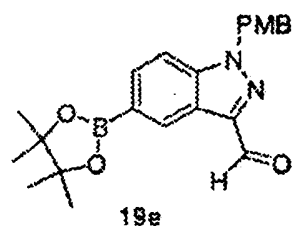
Друго предпочитано междинно съединение има структурата:



X = халоген, NO₂.

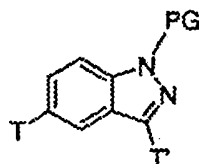
Вместо SEM, в горните три междинни съединения могат да бъдат използвани други известни защитни групи, такива като бензилоксикарбонил (CBZ), трет.-бутоксикарбонил (BOC), тетрахидропиранил (THP) и флуорен-9-метилоксикарбонил (FMOC).

Други предпочитани междинни съединения включват:



Съкращенията "SEM" и "PMB" се отнасят до (триметилсилил)етокси-метил и p-метоксибензил, съответно.

Предпочитано междинно съединение има структурата



в която PG е защитна група, T е реактивоспособна група, такава като заместен или незаместен бор, халоген, NO₂ или NH₂ група, и T' е реактивоспособна група като CHO, CO₂H, CO₂R₃, CONR₃R₃, където R₃ групите са, както са дефинирани по-горе.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението могат алтернативно или в допълнение към съединение с Формулата I или II, да съдържат като активен ингредиент: или фармацевтично приемлива сол на

съединение с Формулата I или II, или пролекарствено средство или фармацевтично приемлив метаболит на такова съединение или сол, или сол на пролекарственото средство или метаболита. Такива съединения, соли, пролекарствени средства и метаболити понякога са означавани тук колективно като "средства за контролиране на клетъчния цикъл".

Терминът "пролекарствено средство" се отнася до метаболитен прекурсор на съединение с Формулата I или II (или негова сол), който е фармацевтично приемлив. Пролекарственото средство може да бъде неактивно, когато се прилага на субект, но се превръща *in vivo* в активно съединение с Формулата I или II. Терминът "активен метаболит" се отнася до метаболитен продукт на съединение с Формулата I или II, който е фармацевтично приемлив и ефективен. Пролекарствени средства и активни метаболити на съединенията с Формулата I или II могат да бъдат определени като се използват техники, известни в областта.

Пролекарствените средства и активни метаболити на едно съединение могат да бъдат идентифицирани при използване на рутинни техники, известни в областта. Виж напр. Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

В рамките на изобретението е разбираемо, че съединение с Формула I или II може да показва феномена на тавтомерията, и че изображенията на формулите в това описание представят само една от възможните тавтомерни форми. Ще бъде разбрано, че изобретението обхваща всяка тавтомерна форма, която модулира и/или инхибира киназна активност и не е ограничено просто до всяка една от тавтомерните форми, използвани в изображенията на формулите.

Някои от съединенията от изобретението могат да съществуват като единични стереоизомери (т.е., съществено свободни от други

стереоизомери), рацемати и/или смеси от енантиомери и/или диастереомери. Всички такива единични стереоизомери, рацемати и техни смеси са предназначени да бъдат в обхвата на настоящото изобретение. За предпочитане съединенията от изобретението, които са оптично активни, се използват в оптично чиста форма.

Както обикновено се разбира от тези, които са специалисти в областта, едно оптично чисто съединение, имащо един хирален център (т.е., един асиметричен въглероден атом,) е такова, което се състои по същество от един от двата възможни енантиомера (т.е., е енантиомерно чисто), и едно оптично чисто съединение, имащо повече от един хирален център е такова, което е едновременно и диастереомерно чисто, и енантиомерно чисто. За предпочитане, съединенията от настоящото изобретение се използват във форма, която е поне 90 % оптично чиста, т.е. форма, която съдържа поне 90 % единичен изомер (80 % енантиомерен излишък ("e.e.") или диастереомерен излишък ("d.e.")), по-предпочитано поне 95% (90% e.e. или d.e.), още по-предпочитано поне 97.5 % (95 % e.e. или d.e.) и най-предпочитано поне 99 % (98 % e.e. или d.e.).

Допълнително, Формули I и II са предназначени да покриват солватираниите, а така също и несолватираниите форми на идентифицираните структури. Например Формули I и II включват съединения с идентифицираната структура както в хидратна, така и в нехидратна форми. Други примери на солвати включват структурите в комбинация с изопропанол, етанол, метанол, DMSO, етилацетат, оцетна киселина или етаноламин.

"Фармацевтично приемлива сол" е предназначена да означава сол, която запазва биологичната ефективност на свободните киселини и основи на специфицираното съединение, и която не е биологично или по друг начин нежелана. Съединение от изобретението може да притежава достатъчно киселинни, достатъчно основни или и двата вида функционални групи, и съответно да взаимодейства с всяка от множество неорганични или органични основи, и неорганични и органични киселини до образуване на

фармацевтично приемлива сол. Примерни фармацевтично приемливи соли включват онези соли, получени чрез взаимодействие на съединенията от настоящото изобретение с минерална или органична киселина или неорганична основа, като такива соли включват сулфати, пиросулфати, бисулфати, сулфити, бисулфити, фосфати, монохидрогенфосфати, дихидрогенфосфати, метафосфати, пирофосфати, хлориди, бромиди, йодиди, ацетати, пропионати, деканоати, каприлати, акрилати, формиати, изобутирати, капроати, хептаноати, пропиолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацати, фумарати, малеати, бутин-1,4-дитиоати, хексин-1,6-дитиоати, бензоати, хлоробензоати, метилбензоати, динитробензоати, хидроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сулфонати, ксиленсулфонати, фенилацетати, фенилпропионати, фенилбутирати, цитрати, лактати, γ -хидроксибутирати, гликолати, тартарати, метан-сулфонати, пропансулфонати, нафтален-1-сулфонати, нафтален-2-сулфонати и манделати.

Ако съединение от изобретението е основа, желаната фармацевтично приемлива сол може да бъде получена по всеки подходящ метод достъпен в областта, например обработване на свободната база с неорганична киселина, такава като солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина и подобни или с органична киселина, като оцетна киселина, малеинова киселина, янтарна киселина, бадемена киселина, фумарова киселина, маленова киселина, пирогроздена киселина, оксалова киселина, гликолова киселина, салицилова киселина, пиранозидилова киселина като глюкуронова киселина или галактуронова киселина, алфа-хидрокси киселина като лимонена киселина или винена киселина, аминокиселина като аспартова киселина или глутамова киселина, ароматна киселина като бензоена киселина или канелена киселина, сулфонова киселина като *p*-толуенсулфонова киселина или етансулфонова киселина или подобни. Ако съединение от изобретението е киселина, желаната фармацевтично приемлива сол може да бъде получена по всеки подходящ метод, например обработване на свободната киселина с

неорганична или органична основа, такава като амин (първичен, вторичен или третичен), алкалнометален хидроксид или хидроксид на алкалоземен метал или подобни. Илюстративни примери на подходящи соли включват органични соли, получени от аминокиселини, като глицин и аргинин, амоняк, първични, вторични и третични амини и циклични амини като пиперидин, морфолин и пиперазин, и органични соли получени от натрия, калция, калия, магнезия, мангана, желязото, медта, цинка, алуминия и лития.

В случая на агенти, които са твърди вещества, за специалистите в областта е разбираемо, че съединенията от изобретението и солите могат да съществуват в различни, кристални и полиморфни форми, всички от които са предназначени да бъдат в обхвата на настоящото изобретение и специфицираните формули.

Средствата за контрол на клетъчния цикъл в съответствие с изобретението са полезни като фармацевтични препарати за лечение на пролиферативни заболявания в бозайници, особено хора, отличаващи се с нежелана пролиферация на ендогенна тъкан. Съединения с Формулата I или II могат да бъдат използвани за лечение на субекти, имащи заболяване свързано с прекомерна клетъчна пролиферация, напр. карциноми, псориазис, имунологични заболявания включващи нежелана пролиферация на левкоцити, и рестеноза и други заболявания на гладки мускули. Нещо повече, такива съединения могат да бъдат използвани за предотвратяване де-диференциацията на пост-митотични тъкани и/или клетки.

Заболявания или смущения, свързани с неконтролирана или анормална клетъчна пролиферация включват, но не са ограничени до следващите:

- различни ракови заболявания включително, но не ограничено до, карцинома, хематопоетични тумори с лимфоиден произход, хематопоетични тумори с миелоиден произход, тумори от мезенхимален произход, тумори на централната и периферна нервна система и други тумори включително меланома, семинома и саркома на Капоши, и подобни;

- болестен процес, който се характеризира с аномална клетъчна пролиферация, напр. доброкачествена простатна хиперплазия, вродена семейна аденоматозна полипоза, неврофиброматоза, атеросклероза, белодробна фиброза, артрит, псориазис, гломерулонефрит, рестеноза след ангиопластика или съдова хирургична операция, хипертрофично образуване на цикатрикс, болест на възпалени черва, трансплантационно отхвърляне, ендотоксичен шок и гъбни инфекции;

- състояния, свързани с дефектна апоптоза, такива като ракови заболявания (включително, но не ограничено до онези типове, споменати тук по-горе), вирусни инфекции (включително, но не ограничено до херпес вирус, покс вирус, вирус на Epstein-Barr, вирус на Sindbis и аденовирус), предотвратяване развитието на СПИН в HIV-инфектирани индивиди, автоимунни заболявания (включително, но не ограничено до системен еритематоден лупус, ревматоиден артрит, псориазис, автоимунно медиран гломерулонефрит, болест на възпалени черва и автоимунен захарен диабет), невродегенеративни заболявания (включително, но не ограничено до болест на Алцхаймер, амиотрофна латерална склероза, ретинит пигментоза, болест на Паркинсон, СПИН-свързана деменция, гръбначна мускулна атрофия и церебрална дегенерация), миелодиспластични синдроми, апластична анемия, исхемично поражение свързано с инфаркти на миокарда, удар и реперфузионно увреждане, аритмия, атеросклероза, токсин индуцирани или свързани с алкохол чернодробни заболявания, хематологични заболявания (включително, но не ограничено до хронична анемия и апластична анемия), дегенеративни заболявания на мускулоскелетната система (включително, но не ограничено до остеопороза и артрит), риносинусит чувствителен към аспирин, циститна фиброза, множествена склероза, бъбречни заболявания и ракова болка.

Активните средства от изобретението могат също да бъдат полезни за

инхибиране развитието на инвазивен рак, туморна ангиогенеза и метастаза.

Нещо повече, активните средства от изобретението, например като инхибитори на CDK, могат да модулират нивото на клетъчен RNA и DNA синтез и следователно се очаква, че ще бъдат полезни в лечението на вирусни инфекции като HIV, човешки папилома вирус, херпес вирус, вирус на Epstein-Barr, аденовирус, вирус на Sindbis, покс-вирус и подобни.

Съединения и състави от изобретението инхибират киназната активност например на CDK/циклинови комплекси, такива като тези, активни в G₀ или G₁ стадия на клетъчния цикъл, напр. CDK2, CDK4 и/или CDK6 комплекси.

Специфичното дозирано количество от средството за контрол на клетъчния цикъл, което се прилага за получаване на терапевтични или инхибиращи ефекти, може да бъде определено по начин, известен в областта съгласно специфичните обстоятелства обграждащи случая, включително напр. специфичното средство, което се прилага, начинът на приложение, състоянието, което се лекува и субектът или реципиентът, които се лекуват. Една примерна обща дневна доза от средството за контрол на клетъчния цикъл, която може да бъде приложена като единични или многократни дози, съдържа ниво на дозата от около 0.01 mg/kg телесно тегло до около 50 mg/kg телесно тегло.

Средствата за контрол на клетъчния цикъл от изобретението могат да бъдат прилагани по всеки от множество подходящи начини, такива като орално, ректално, трансдермално, субкутанно, интравенозно, интрамускулно или интраназално. Средствата за контрол на клетъчния цикъл за предпочитане са формулирани в състави, подходящи за желаните начини преди да бъдат приложени.

Фармацевтичен състав или препарат съгласно изобретението съдържа ефективно количество от средство за контрол на клетъчния цикъл, по избор един или повече други активни агенти и фармацевтично приемлив носител, такъв като разредител или ексципиент за средството; когато носителят служи като разредител, той може да бъде твърд, полутвърд или

течен материал, действащ като пълнител, ексципиент или среда за активния ингредиент(и). Състави съгласно изобретението могат да бъдат приготвени чрез смесване на активния ингредиент(и) с носител или разреждането му с носител, или включването или капсулирането му в носител, който може да бъде във формата на капсула, пакетче, хартиен контейнер или подобни. Примерни ингредиенты, в допълнение към едно или повече средства за контрол на клетъчния цикъл и всякакви други активни ингредиенты, включват Avicel (микрокристална целулоза), нишесте, лактоза, калциев сулфат дихидрат, тера алба, инвертаза, талк, желатин, агар, пектин, акация, магнезиев стеарат, стеаринова киселина, фъстъчено масло, маслиново масло, глицерил моностеарат, Tween 80 (полисорбат 80), 1,3-бутандиол, какаово масло, пчелен восък, полиетиленгликол, пропиленгликол, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, 2-октилдодеканол, бензилов алкохол, глицин, сорбинова киселина, калиев сорбат, динатриев хидрофосфат, натриев хлорид и вода.

Съставите могат да бъдат получени във всяка от различни форми, подходящи за желания начин на приложение. Например фармацевтичните състави могат да бъдат получени във формата на таблетки, хапчета, прахове, лозенги, пакетчета, кашети, еликсири, суспензии, емулсии, разтвори, сиропи, аерозоли (като твърди вещества в течна среда), мехлеми (напр. съдържащи до 10 тегл.% средство за контрол на клетъчния цикъл), меки желатинови и твърди желатинови капсули, супозитории, стерилни разтвори за инжекции, стерилно опаковани прахове и подобни.

Подобно, носителят или разредителят могат да включват материал със забавено освобождаване или освобождаване във времето, известен в областта, такъв като глицерил моностеарат или глицерил дистеарат самостоятелно или с восък, етилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, метилметакрилат и подобни.

Могат да бъдат използвани редица фармацевтични форми. Така, ако е използван твърд носител, препаратът може да бъде таблетирани, поставен в твърда желатинова капсула в прахообразна или пелетизирана форма или

във формата на таблетка или лозенг. Количеството на твърдия носител може да варира, но обикновено ще бъде от около 25 mg до около 1 g. Ако е използван течен носител, препаратът може да бъде във формата на сироп, емулсия, мека желатинова капсула, стерилен разтвор за инжекции или суспензии в ампула или флакон или не-водни течни суспензии.

За получаване на стабилна водо-разтворима дозирана форма, фармацевтично приемлива сол на средство от изобретението се разтваря във воден разтвор на органична или неорганична киселина, такъв като 0.3 M разтвор на янтарна киселина или лимонена киселина. Ако разтворима солева форма не е достъпна, средството може да бъде разтворено в подходящ съразтворител или комбинация от съразтворители. Примери на подходящи съразтворители включват, но не са ограничени до алкохол, пропиленгликол, полиетиленгликол 300, полисорбат 80, глицерин и подобни в концентрации вариращи от 0 - 60 % от общия обем. Съединение с Формула I или II може да бъде разтворено в DMSO и разрежено с вода. Съставът може също да бъде във формата на разтвор на солева форма на активния ингредиент в подходящ воден пълнител като вода или изотоничен физиологичен разтвор или разтвор на декстроза.

Съставите от изобретението могат да бъдат произведени по начини, обикновено известни за получаване на фармацевтични състави, напр. като се използват обичайни техники като смесване, разтваряне, гранулиране, приготвяне на дражета, стриване, емулгиране, капсулиране, задържане или лиофилизиране. Фармацевтични състави могат да бъдат формулирани по обичаен начин като се използват един или повече физиологично приемливи носители, които могат да бъдат избрани от ексципиенти и спомагателни вещества, които улесняват обработката на активните съединения в препарати, които могат да бъдат използвани фармацевтично.

Подходящата формулировка е в зависимост от избрания начин на приложение. За инжектиране, средствата от изобретението могат да бъдат формулирани във водни разтвори, за предпочитане във физиологично съвместими буфери, такива като разтвор на Ханкс, Рингеров разтвор, или

физиологичен солев буфер. За трансмукозно приложение във формулировката се използват пенетранти, подходящи за проникване през бариерата. Такива пенетранти са общоизвестни в областта.

За орално приложение, съединенията могат да бъдат формулирани лесно чрез комбиниране на активните съединения с фармацевтично приемливи носители, известни в областта. Такива носители позволяват съединенията от изобретението да бъдат формулирани като таблетки, хапчета, дражета, капсули, течности, гелове, сиропи, каши, суспензии и подобни, за орално усвояване от пациент, който ще бъде лекуван. Фармацевтичните препарати за орално използване могат да бъдат получени използвайки твърд ексципиент в смес с активния ингредиент (агент), по избор смилане на получената смес и обработване на сместа от гранули след прибавяне на подходящи спомагателни вещества, ако се желае, за получаване на таблетки или сърцевини на дражета. Подходящи ексципиенти включват: пълнители като захари, включително лактоза, инвертаза, манитол или сорбитол; и целулозни перпарати например царевично нишесте, пшеничено нишесте, оризово нишесте, картофено нишесте, желатин, растителна смола, хидроксипропилметилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза или поливинилпиролidon (PVP). Ако се желае, могат да бъдат добавени дезинтегриращи средства, такива като напречно омержен поливинилпиролidon, агар или алгинова киселина или нейна сол като натриев алгинат.

Ядрата на дражетата са с подходящи покрития. За тази цел могат да бъдат използвани концентрирани захарни разтвори, които могат по избор да съдържат гуми арабика, поливинилпиролidon, Карбопол гел, полиетиленгликол и/или титанов диоксид, лакиращи разтвори и подходящи органични разтвори или разтворителни смеси. Могат да бъдат добавени багрила или пигменти към покритията на таблетките или дражетата за идентификация, или за да характеризират различните комбинации от активни средства.

Фармацевтичните препарати, които могат да бъдат използвани

орално включват вмъкнати чрез притискане капсули направени от желатин, а така също меки запечатани капсули направени от желатин и пластификатор като глицерол или сорбитол. Капсулите вмъкнати чрез притискане могат да съдържат активните ingredienti в смес с пълнители като лактоза, свързващи вещества като нишестета и/или омазняващи вещества като талк или магнезиев стеарат, и по избор, стабилизатори. В меките капсули активните средства могат да бъдат разтворени или суспендирани в подходящи течности като тлъсти масла, течен парафин или течни полиетиленгликоли. В допълнение, могат да бъдат добавени стабилизатори. Всички формулировки за орално приложение трябва да бъдат в дози, подходящи за такова приложение. За букално приложение, съставите могат да вземат формата на таблетки или лозенги, формулирани по обичаен начин.

За интраназално приложение или чрез инхалация, съединенията за използване съгласно настоящото изобретение удобно се доставят във формата на аерозолен спрей представен от опаковки под налягане или небулизатор, с използване на подходящ пропелант, напр. дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ. В случая на аерозол под налягане единичната доза може да бъде определена чрез обезпечаване на клапан за доставяне на премерено количество. Капсули и патрони от желатин за използване в инхалатор или инсуфлатор и подобни могат да бъдат формулирани чрез включване на прахообразна смес от съединението и подходяща прахова основа като лактоза или нишесте.

Съединенията могат да бъдат формулирани за парентерално приложение чрез инжекция, напр. чрез голяма инжекция или непрекъснатата инфузия. Формулировките за инжекция могат да бъдат представени в единична дозирана форма, напр. в ампули или в контейнери с множество дози, с добавен консервант. Съставите могат да вземат такива форми като суспензии, разтвори или емулсии в маслени или водни пълнители, и могат да съдържат средства за формулиране като суспендиращи, стабилизиращи

и/или диспергиращи средства.

Фармацевтичните формулировки за парентерално приложение включват водни разтвори на активните съединения във водо-разтворима форма. Допълнително, суспензии от активните средства могат да бъдат получени като подходящи маслени инжекционни суспензии. Подходящите липофилни разтворители или носители включват тлъсти масла като сусамово масло или синтетични мастнокиселинни естери, такива като етилолеат или триглицериди или липозоми. Водните инжекционни суспензии могат да съдържат субстанции, които увеличават вискозитета на суспензиите, такива като натриева карбоксиметилцелулоза, сорбитол или декстран. По избор суспензиите могат също да съдържат подходящи стабилизатори или средства, които увеличават разтворимостта на съединенията, за да направят възможно получаването на високо концентрирани разтвори.

За прилагане в окото, активното средство се доставя във фармацевтично приемлив офталмичен носител, такъв че съединението да се поддържа в контакт с очната повърхност за достатъчен период от време, който да позволи проникването на съединението през роговичната и вътрешна области на окото, включително например предната камера, задната камера, стъкловидното тяло, вътреочната течност, течната част на стъкловидното тяло, роговицата, ириса/ресните, лещите, хориоидеята /ретината и склерата. Фармацевтично приемливият офталмичен носител може да бъде мехлем, растително масло или капсулиращ материал. Съединение от изобретението може също да бъде инжектирано директно в течната част на стъкловидното тяло или във вътреочната течност.

Алтернативно, активния ингредиент може да бъде в прахообразна форма за възстановяване с подходящ носител преди употреба, например стерилна апиrogenна вода. Съединенията могат също да бъдат формулирани като ректални състави, такива като супозитории, клизми със задържане, напр. съдържащи обичайни основи за супозитории като какаово масло или други глицериди.

Съединенията могат също да бъдат формулирани като депо препарат. Такива дългодействащи формулировки могат да бъдат прилагани чрез имплантация (например субкутанно или интрамускулно) или чрез интрамускулна инжекция. Така например, съединенията могат да бъдат формулирани с подходящи полимерни или хидрофобни материали (например като емулсия в подходящо масло), или йонообменни смоли, или като умерено разтворими производни, например като умерено разтворима сол.

Един фармацевтичен носител за хидрофобните съединения е съразтворителна система, съдържаща бензилов алкохол, неполярно повърхностно-активно вещество, смесващ се с вода органичен полимер и водна фаза. Съразтворителната система може да бъде VPD съразтворителна система. VPD е разтвор от 3 % т/о бензилов алкохол, 8 % т/о от неполярното повърхностно-активно вещество полисорбат 80 и 65 % т/о полиетиленгликол 300, допълнен до необходимия обем с абсолютен етанол. VPD съразтворителната система (VPD:5W) съдържа VPD разрежена 1:1 с 5 % декстроза във воден разтвор. Тази съразтворителна система разтваря добре хидрофобни съединения и самата тя не е токсична при системно прилагане. Разбира се, пропорциите на една съразтворителна система могат да варират значително без разрушаване на нейните характеристики на разтворимост и токсичност. Нещо повече, идентичността на съразтворителните компоненти може да бъде променяна: например могат да бъдат използвани други ниско токсични неполярни повърхностно-активни вещества вместо полисорбат 80; фракционният номер на полиетиленгликола може да се изменя; други биосъвместими полимери могат да заместят полиетиленгликола, напр. поливинилпиролон; и декстрозата може да бъде заместена от други захари или полизахариди.

Алтернативно могат да бъдат използвани други доставящи системи за хидрофобни фармацевтични съединения. Липозомите и емулсиите са известни примери на доставящи пълнители или носители за хидрофобни лекарствени средства. Определени органични разтворители като

диметилсулфоксид също могат да бъдат използвани, макар че обикновено с цената на по-висока токсичност. Допълнително, съединенията могат да бъдат доставяни като се използва система със забавено освобождаване, такава като полупропускливи матрици от твърди хидрофобни полимери, съдържащи терапевтичното средство. Разнообразни материали със забавено освобождаване са били установени и са известни на специалистите в областта. Капсули със забавено освобождаване могат в зависимост от тяхното химично естество, да освобождават съединенията за няколко седмици до повече от 100 дни. В зависимост от химичното естество и биологичната стабилност на терапевтичния реагент, могат да бъдат използвани допълнителни стратегии за протеинова стабилизация.

Фармацевтичните състави могат също да съдържат подходящи твърдо- или гел-фазни носители или ексципиенти. Примери за такива носители или ексципиенти включват калциев карбонат, калциев фосфат, захари, нишестета, целулозни производни, желатин и полимери като полиетиленгликоли.

Някои от съединенията от изобретението могат да бъдат предоставени като соли с фармацевтично съвместими противойони. Фармацевтично съвместими соли могат да бъдат образувани с много киселини, включително солна, сярна, оцетна, млечна, винена, ябълчена, янтарна и т.н. Солите проявяват тенденция да бъдат по-разтворими във водни или други протонни разтворители, отколкото са съответните форми на свободните бази.

Един фармацевтичен състав съгласно изобретението съдържа средство за контрол на клетъчния цикъл и по избор, един или повече други активни ingredienti, такива като известно антипролиферативно средство, което е съвместимо със средството за контрол на клетъчния цикъл и подходящо за индикациите, подлежащи на лекуване.

Съединенията са полезни като анти-ангиогенезни средства и като средства за модулиране и/или инхибиране активността на протеин кинази, като по този начин предоставя лечение за рак или други заболявания,

свързани с клетъчна пролиферация медирана от протеин кинази.

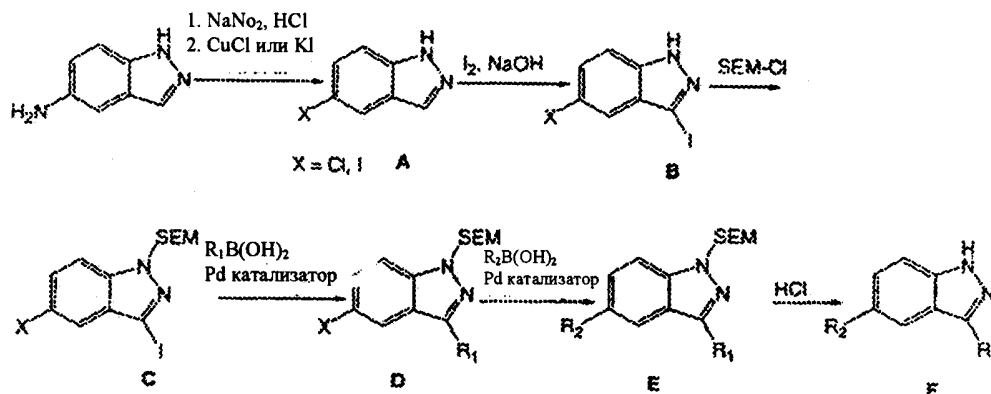
За лечение на заболяванията, медирани чрез модулиране или регулиране на протеин кинази могат да бъдат използвани терапевтично ефективни количества от средствата от изобретението. Едно "ефективно количество" е предназначено да означава това количество от средството, което когато е приложено на бозайник нуждаещ се от такова лечение, е достатъчно да постигне лечение на заболяване, медирано от активността на една или повече кинази. Така напр. терапевтично ефективно количество от съединение с Формулата I или II, сол, активен метаболит или тяхно пролекарствено средство е количеството, достатъчно да модулира, регулира или инхибира активността на една или повече кинази, така че болестното състояние, което е медирано от тази активност да се намали или облекчи.

"Лечение" е предназначено да означава поне смекчаването на болестно състояние в бозайник, такъв като човек, което е повлияно поне частично от активността на една или повече кинази и включва: предотвратяване на болестно състояние срещащо се в бозайник, особено когато за бозайника е намерено, че е предразположен да има болестното състояние, но все още не е бил диагностициран, че го има; модулиране и/или инхибиране на болестното състояние; и/или облекчаване на болестното състояние.

Средствата от изобретението могат да бъдат получени като се използват реакционните маршрути и синтезни схеми както са описани по-долу, при прилагане на достъпните в областта техники и използване на изходни вещества, които са лесно достъпни.

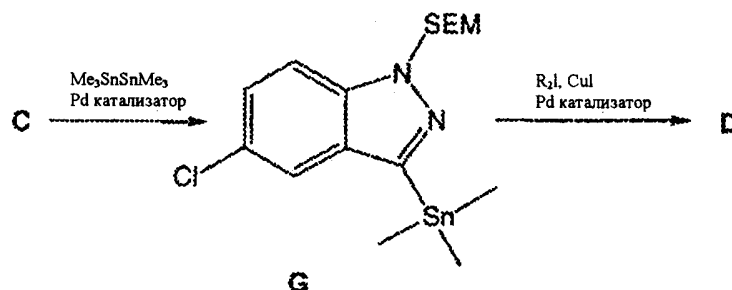
Примерните общи Схеми 1-6 показани по-нататък, могат да бъдат използвани за получаване на съединенията от изобретението.

Маршрут 1



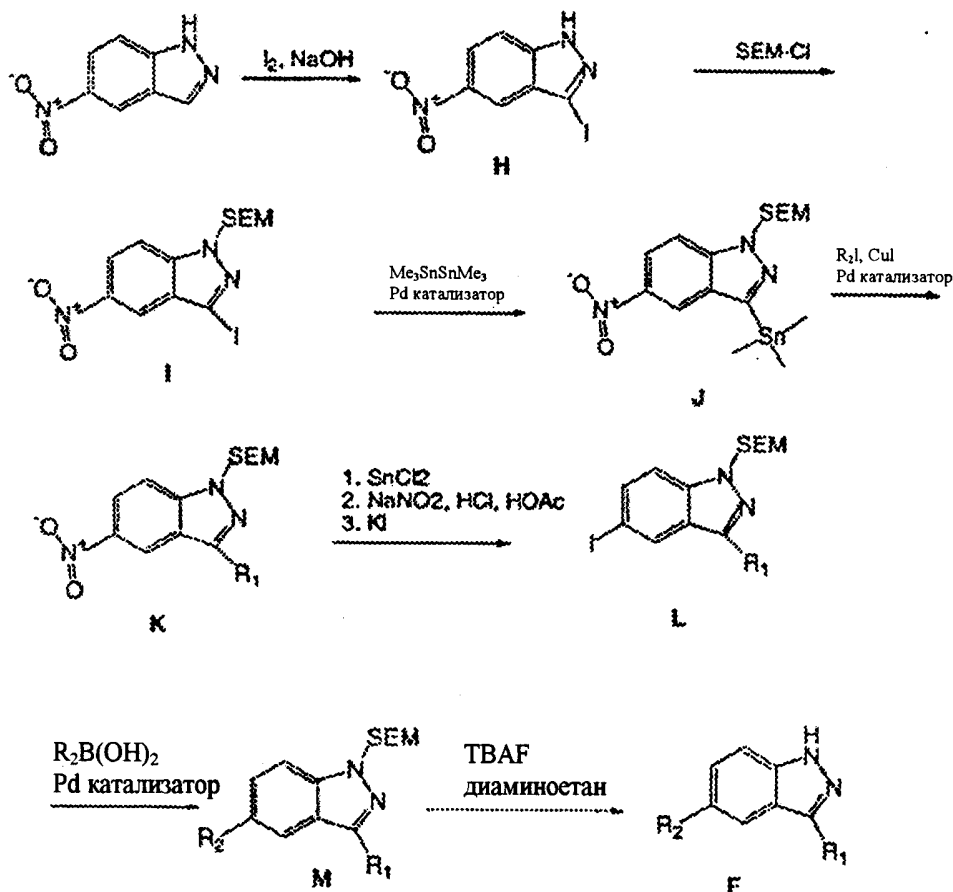
Халогенираното междинно съединение A може да бъде получено чрез стандартно диазотиране на 5-аминоиндазол и обработване на получената диазониева сол с подходяща халидна сол, такава като CuCl или KI . Допълнително халогениране до получаване на 3-халоиндазола B е постигнато чрез обработване с подходяща основа като натриев хидроксид или калиев хидроксид и елементарен халоген като йод. Междинното съединение B се защитава като се използва всяка от множество подходящи защитни групи и се обработва със (за предпочитане стехиометрична) алкил или арил борна киселина или естер и подходящ Pd катализатор, например $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, който влияе селективно на реакцията при C-3 позицията. Понататъшна реакция с втора алкил или арил борна киселина или естер и подходящ Pd катализатор дава желаното 3,5-дизаместено междинно съединение E, защитата на което след това се отстранява до получаване на крайното съединение F. Условието за отстраняване на защитата са в съгласие с използваната специфична защитна група, например киселинни условия за отстраняване на THP защитна група. R_1 и R_2 са, както са дефинирани по-горе и могат да бъдат R'_1 и R'_2 .

Маршрут 1, вариант



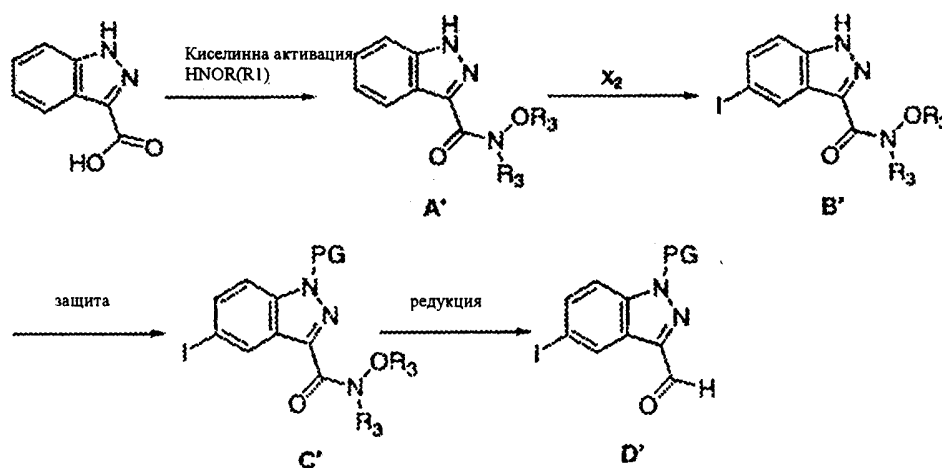
Горният алтернативен синтезен вариант на Маршрут 1 включва обработване на междинно съединение C, в което X е Cl с алкил дикалаено съединение, такова като хексаметилдикалай и подходящ Pd катализатор, до получаване на междинното съединение G. Взаимодействието на междинното съединение G с алкил или арил халид и подходящ Pd катализатор дава желаното междинно съединение D, което може допълнително да бъде разработено, както е описано по-долу.

Маршрут 2



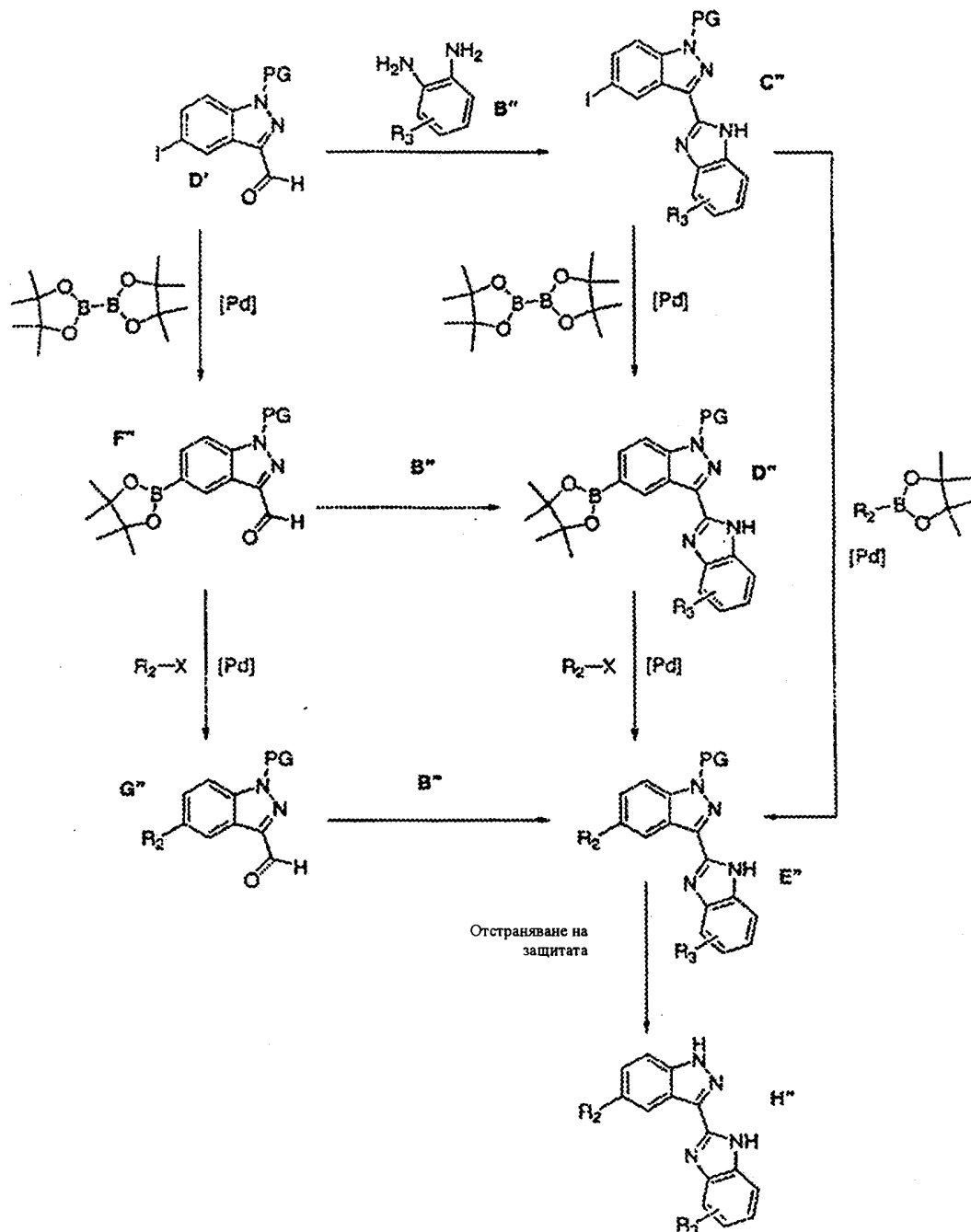
Алтернативно, както е показано в Маршрут 2 по-горе, един 5-нитроиндазол може да бъде халогениран, както е описано по-горе за междинно съединение А, до получаване на нитро съединението Н чрез обработване с подходяща основа като натриев хидроксид или калиев хидроксид и елементарен халоген като йод до получаване на междинното съединение I, след стандартна защита с подходяща защитна група. Обработването на междинно съединение I с алкил дикалаено съединение, такова като хексаметилдикалай и подходящ Pd катализатор, може да даде междинното съединение J. Допълнителното взаимодействие на нитро съединението J с алкил или арил борна киселина или естер и подходящ Pd катализатор дава 3-заместения индазол K. Редукцията на K с подходящ редуциращ агент, такъв като водород с паладиев катализатор или SnCl₂, дава амин. Диазотирането на получения 5-аминоиндазол и обработването на получената диазониева сол с подходяща халидна сол, такова като CuCl или KI, дава междинното хало съединение L. Взаимодействието на L с алкил или арил борна киселина или естер и подходящ Pd катализатор дава междинното съединение M, защитата на което се отстранява както преди до получаване на крайното съединение F. R₁ и R₂ са, както са дефинирани по-горе и могат да бъдат R'₁ и R'₂.

Маршрут 3



В Маршрут 3 показан по-горе, 3-карбоксииндазол се активира до получаване на активни ацилирани съединения, като с карбонилдиимидазол, който след това се обработва с подходящ алкокси-алкил амин, като N,N-диметилхидроксиламин, до получаване на амида A'. Селективното халогениране на междинно съединение A' с елементарен халоген като бром или йод и за предпочитане с катализатор като бис(трифлуороацетокси)йодозобензен или бис(ацетокси)йодозобензен дава 5-халоиндазола B'. Защитата на междинното съединение B' при стандартни условия с подходяща защитна група като PMB или THP дава защитения амид C'. Редукцията на C' с подходящ редуциращ агент като литиево-алуминиев хидрид или еквивалентен хидриден редуциращ агент, дава ключовия междинен алдехид D'. R₃ е, както е дефиниран по-горе, и за предпочитане е заместен или незаместен алкил, за предпочитане нисш алкил.

Маршрут 4



В Маршрут 4 показан по-горе, междинното съединение D' взаимодейства със заместен диамин B'' и подходящ окисляващ агент като сяра до получаване на бензимидазола C''. Превръщането на съединението C'' в съответния борен естер D'' се осъществява чрез взаимодействие с подходящо диборно съединение, такова като дипинаколатодибор или друг

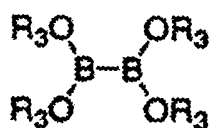
електрофилен източник на бор, с подходящ паладиев катализатор. Междинното съединение D'' по-нататък взаимодейства с халогениран арил или алкил халид при паладиева катализа до получаване на 5-заместеното индазолово междинно съединение E'', което след подходящо отстраняване на защитата дава крайното съединение H''.

Алтернативно, изходното съединение D' взаимодейства с подходящо диборно съединение, такова като бис(пинаколато)диборон или друг електрофилен източник на бор и подходящ паладиев катализатор до получаване на борния естер F''. Разработването на съединението F'' в междинно съединение D'' се осъществява както е описано по-горе за междинно съединение D'.

Друго алтернативно превръщане може да бъде осъществено чрез взаимодействие на междинния алдехид F'' със заместен арил или алкил халид за предоставяне на R₂ с паладиев катализатор до получаване на G'', който по-нататък взаимодейства със заместения диамин B'' и подходящ окисляващ агент като сяра до получаване на бензимидазола E''. Отстраняването на защитата както преди дава крайното съединение H''. R₂ е, както е дефиниран по-горе и може да бъде R'₂. R₃ е, както е дефиниран по-горе.

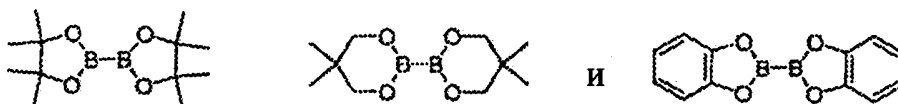
Още едно друго получаване на междинното съединение E'' може да бъде осъществено чрез взаимодействие на съединение като C'', директно с подходяща алкил борна киселина или естер в условията на подходяща паладиева катализа.

Допълнителните електрофилни борни съединения, които могат да бъдат използвани, имат структурата:

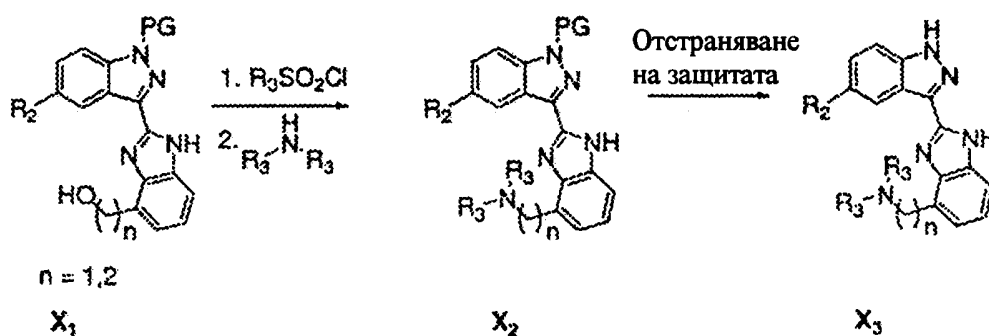


където R₃ е, както е дефиниран по-горе и две R₃ групи могат да образуват пръстен.

Специфични примери включват:

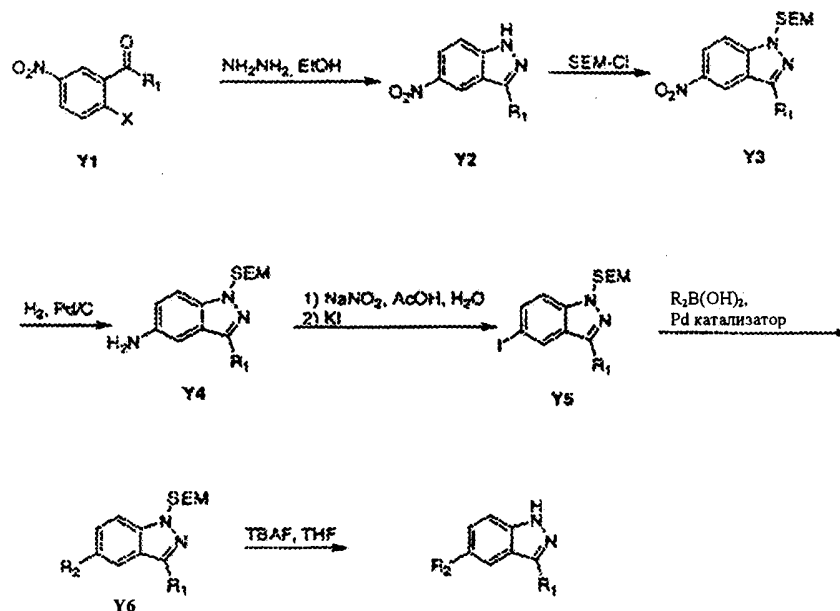


Маршрут 5



В Маршрут 5 по-горе, алкохолното междинно съединение X_1 може да бъде активирано например чрез взаимодействие със сулфонил халид като метансулфонилхлорид и подходяща основа като триетиламин и това електрофилно съединение взаимодейства допълнително с нуклеофил като заместен амин, до получаване на междинното съединение X_2 , което после се подлага на отстраняване на защитата при подходящи условия. R_2 е, както е дефиниран по-горе и може да бъде R'_2 . R_3 е, както е дефиниран по-горе.

Маршрут 6



В Маршрут 6 показан по-горе, структурата на ядрото на индазола се образува чрез създаване на пръстен от 2-хало-5-нитрофениларил кетона Y1 с хидразин до получаване на изисквания се 3-арил-5-нитроиндазол Y2. Последващата защита и редукция дават амина Y4. Както е описано за Маршрут 2, диазотирането, обработването на diaзониевата сол с KI, последвано от катализирано с Pd свързване на йодното междинно съединение с арил борна киселина дават защитеното 3,5-бисарил-индазолно междинно съединение Y6. Стандартното отстраняване на защитата после дава крайните продукти. R_1 и R_2 са, както са дефинирани по-горе и могат да бъдат R'_1 и R'_2 .

Получаването на специфични предпочитани съединения от изобретението, е описано в подробности в следващите примери. Специалистът ще признае, че описаните химични реакции могат да бъдат лесно адаптирани за получаване на множество други киназни инхибитори от изобретението. Например синтезът на не-илюстрирани съединения съгласно изобретението, може успешно да бъде осъществен чрез модификации, очевидни за специалиста в областта, напр. чрез благоприятна защита на пречищи групи, чрез променяне на други

подходящи реагенти известни в областта или като се правят рутинни модификации на реакционните условия. Алтернативно, други реакции разкрити тук или известни в областта ще бъдат признати, че имат приложение за получаване на други съединения от изобретението.

В примерите описани по-нататък, освен ако не е отбелязано друго, всички температури са изложени в градуси Целзий и всички части и проценти са тегловни. Реагентите бяха закупени от търговски доставчици като Aldrich Chemical Company или Lancaster Synthesis Ltd. и бяха използвани без по-нататъшно пречистване освен ако не е отбелязано друго. Тетрахидрофуранът (THF), дестилиран от калциев хидрид и N,N-диметилформамидът (DMF) бяха закупени от Aldrich в бутилки "sure seal" и използвани както са получени. Всички разтворители бяха пречистени при използване на стандартни методи известни на специалистите в областта, освен ако не е отбелязано друго.

Реакциите изложени по-долу бяха осъществявани обикновено при положително налягане от аргон или със сушилна тръба, при температура на околната среда (освен ако не е декларирано друго), в безводни разтворители, и реакционните колби бяха снабдени с каучукови прегради за въвеждането на субстратите и реагентите през спринцовка. Стъкларията бе изсушена в пещ и/или изсушена с топлина. Аналитичната тънкослойна хроматография (TLC) бе осъществена на силикагелни 60 F 254 плаки със стъклена подложка Analtech (0.25 mm) и елуирани с подходящи съотношения на разтворителите (o/o), и са означени където е подходящо. Реакциите бяха изследвани с TLC и прекъсвани, като бе преценявано по изчерпването на изходното вещество.

Проявяването на TLC плаките бе осъществено с *p*-анисалдехиден спрей реагент или фосфомолибденова киселина реагент (Aldrich Chemical 20 тегл.% в етанол) и активиране с топлина. Обработките бяха направени обичайно чрез удвояване на реакционния обем с реакционен разтворител или екстракционен разтворител и после промиване с отбелязаните водни разтвори при използване на 25 об.% от екстракционния обем, освен ако не е

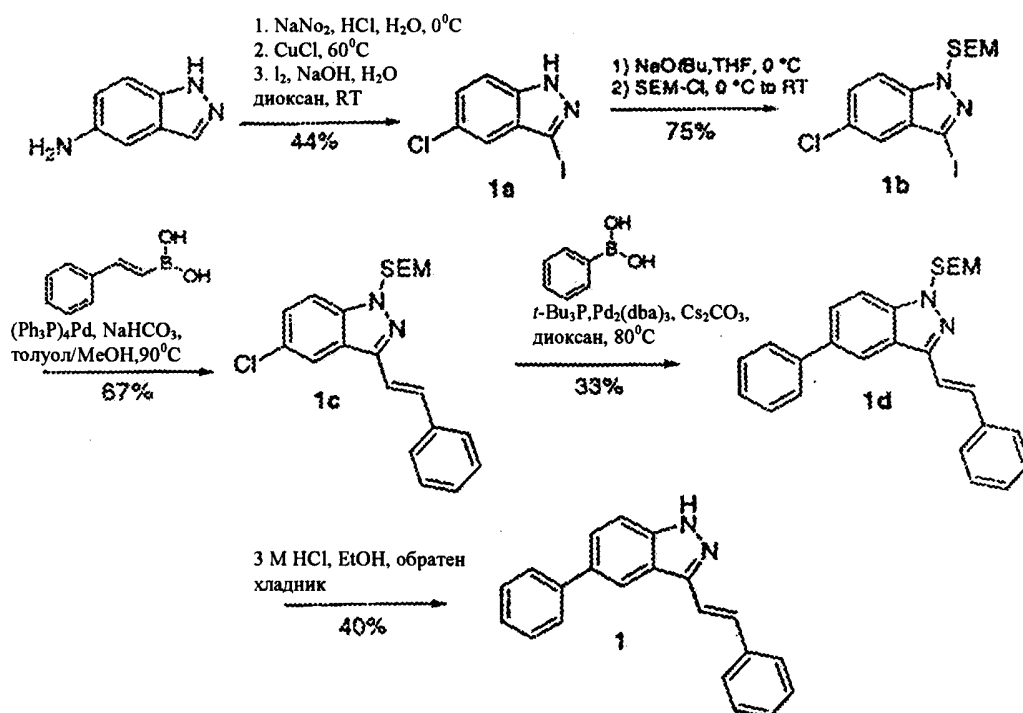
отбелязано друго. Разтворите на продуктите бяха изсушавани над безводни Na_2SO_4 или MgSO_4 преди филтруване и изпаряване на разтворителите под намалено налягане на въртящ се изпарител, и са отбелязани като разтворители отстранени *in vacuo*. Флаш колонната хроматография (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) бе осъществена при използване на флаш силикагел (47-61 μm) марка Baker: отношение на суровия материал от около 20:1 до 50:1, освен ако не е декларирано друго. Хидрогенирането бе осъществено при налягането, отбелязано в примерите или при налягане на околната среда.

Спектрите от протонния ядрено-магнитен резонанс ^1H NMR бяха записвани на устройство Bruker при 300 MHz или 500 MHz, и ^{13}C -NMR спектрите бяха записвани при 75 MHz. NMR спектрите бяха получени като CDCl_3 разтвори (докладвани в части на милион - ppm), при използване на хлороформ като еталонен стандарт (7.25 ppm и 77.00 ppm) или CD_3OD (3.4 ppm и 4.8 ppm и 49.3 ppm) или вътрешен стандарт тетраметилсилан (0.00 ppm), където е подходящо. Когато бе необходимо, бяха използвани други разтворители за NMR. Когато е съобщавана множествеността на пиковете, са използвани следните съкращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мултиплет), br (широк), dd (дублет от дублети), dt (дублет от триплети). Константите на свързване, когато са дадени, са докладвани в херци (Hz).

Инфрачервените (IR) спектри бяха записвани на спектрометър Perkin-Elmer FT-IR като неразредени масла или като пелети KBr, и когато са дадени са докладвани във вълнови числа (cm^{-1}). Масспектрите бяха получени при използване на LSIMS или електроспрей. Всички точки на топене (т.т.) са некоригирани.

Изходните вещества, използвани в примерите са търговски достъпни и/или могат да бъдат получени с техники, известни в областта.

Пример 1: 5-Фенил-3-стирил-1H-индазол



(а) Междинно съединение 1а: 5-Хлоро-3-йодо-1H-индазол

5-Амино-1H-индазол (15.41 g, 116 mmol) бе суспендиран в смес от вода (250 mL), лед (250 mL) и концентрирана HCl (100 mL). Сместа бе охладена в баня лед-сол до вътрешна температура от -5 °C. Към тази смес бе добавен разтвор на натриев нитрит (8.78 g, 127 mmol) във вода (75 mL), който бе охладен до 0 °C. Полученият диазониев разтвор бе разбъркван 15 min при -5 °C. Разтвор на меден(I) хлорид (14.9 g, 151 mmol) в концентрирана HCl (150 mL) бе охладен до 0 °C и после прибавен на капки към диазониевия разтвор, което предизвика образуването на оранжева утайка. Охлаждащата баня бе отстранена, като реакционната смес бе оставена да се затопли до стайна температура. Започна отделяне на газ при вътрешна температура от 10 °C. След разбъркване при стайна температура 1.5 часа, отделянето на газ затихна. Тогава колбата бе нагрята до 60 °C за 30 min, после охладена до -15 °C. Образува се кафява утайка. Утайката бе събрана с филтруване чрез изсмукване и изсушена във вакуумен десикатор над NaOH за 16 часа до получаване на суров 5-хлоро-

1*H*-индазол (25.6 g) като жълтокафяв прах.

Това сурово междинно съединение бе разтворено в 1,4-диоксан (400 mL). Добавени бяха 3 M воден NaOH (400 mL) и йодни люспи (35.3 g, 139 mmol) към разтвора. След разбъркване при стайна температура 2 часа, реакционната смес бе неутрализирана до pH = 6 с 20 % водна лимонена киселина, което доведе до промяна на тъмния цвят в светлозелен. Към разтвора бе добавен наситен воден разтвор на натриев тиосулфат (~400 mL), което причини промяна в цвета от зелен в жълт, и разтворът бе екстрахиран с етилацетат (3 x 1000 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над натриев сулфат, филтрувани чрез изсмукване през едрозърнеста фрита и концентрирани до зелен шлам, който след това бе разтворен повторно в етилацетат (500 mL), филтруван през тампон от Целит и концентриран до зелено твърдо вещество. Пречиштането със силикагелна хроматография (25 % етилацетат в хексани) даде 5-хлоро-3-йодо-1*H*-индазола **1a** (14.18 g, 44 % от 5-амино-1*H*-индазол) като мръснобяло твърдо вещество: т.т. = 198 - 199°C; R_f = 0.53 (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.44 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 13.68 (s, 1H). Анал. (C₇H₄ClIN₂) C, H, N.

(b) Междинно съединение 1b: 5-Хлоро-3-йодо-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1*H*-индазол

5-Хлоро-3-йодо-1*H*-индазолът **1a** (8.86 g, 31.8 mmol) бе разтворен в THF (100 mL) и охладен в баня лед-сол до 0 °C. Добавен бе твърд натриев *трет.*-бутоксид (3.67 g, 38.2 mmol) и сместа бе разбърквана 1 час при 0 °C. След това бе прибавен 2-(триметилсилил)етоксиметилхлорид (7.96 g, 38.2 mmol) и разбъркването бе продължено при 0 °C за още 1 час. Разтворът бе разреден с етилацетат (200 mL), промит с вода (100 mL) и солев разтвор (100 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван и концентриран. Силикагелната хроматография (5 до 20 % етилацетат в хексани) даде **1b** (9.75 g, 75%) като жълто масло: R_f = 0.39 (5 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ -0.06 (s, 9H), 0.87 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.55 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 5.70 (s, 2H), 7.43 (dd, 1H, J = 8.9, 1.7 Hz), 7.49 (m, 2H).

Анал. (C₁₃H₁₈ClIN₂OSi) C, H, N.

(с) Междинно съединение 1с: 5-Хлоро-3-стирил-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-индазол

5-Хлоро-3-йодо-2-SEM-индазолът **1b** (553 mg, 1.35 mmol), стирилборна киселина (300 mg, 2.03 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (78.2 mg, 0.068 mmol) бяха разтворени в толуен (10 mL) и метанол (1.4 mL). Добавен бе наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (1.7 mL) и сместа бе загрята в 90 °C маслена баня за 3 часа. Настъпи слабо кипене. След охлаждане до стайна температура разтворът бе разреден с вода (15 mL) и екстрахиран с етилацетат (4 x 50 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани и концентрирани. Пречистването със силикагелна хроматография (толуен) даде чист **1с** (350.7 mg, 67 %) като жълто масло: R_f = 0.20 (толуен); ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.09 (s, 9H), 0.86 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.55 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 5.65 (s, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 7H), 7.54 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 1.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ -1.5, 17.7, 66.5, 77.9, 111.0, 119.2, 120.3, 123.6, 126.5, 127.3, 127.4, 128.0, 128.7, 131.6, 136.9, 139.4, 142.5. Анал. (C₂₁H₂₅ClN₂OSi•0.02 CHCl₃) C, H, N, Cl.

(d) Междинно съединение 1d: 5-Фенил-3-стирил-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-индазол

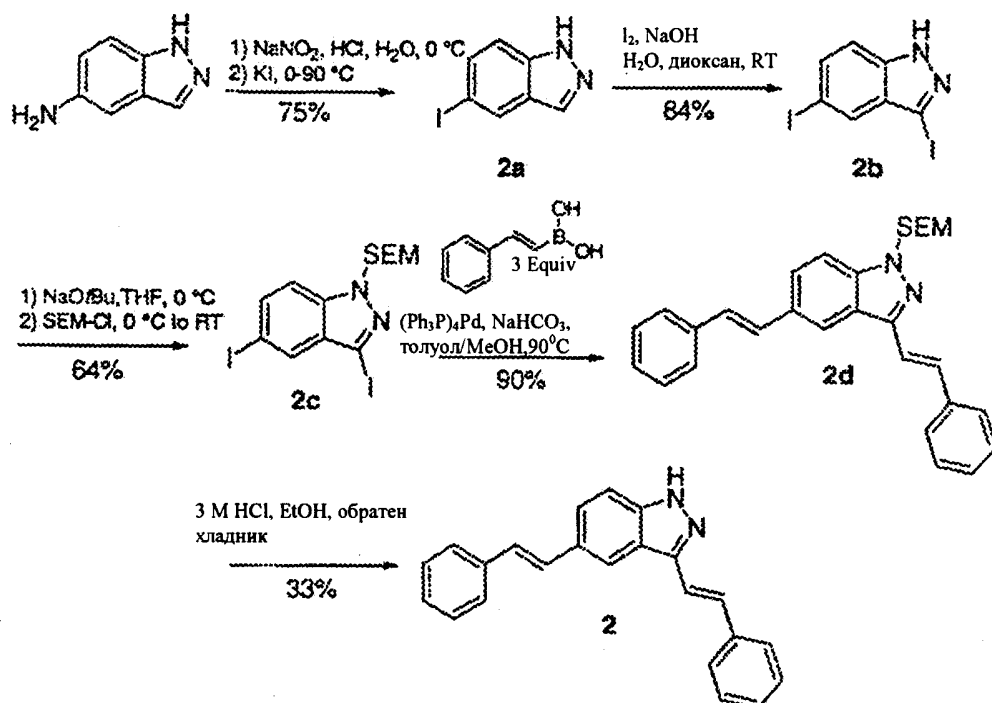
Към разтвор от 5-хлоро-3-стирил-2-SEM-индазола **1с** (209.4 mg, 0.544 mmol) в сух 1,4-диоксан (0.5 mL), бяха добавени фенолборна киселина (69.6 mg, 0.571 mmol), цезиев карбонат (213 mg, 0.653 mmol) и трис(добензилиденацетон)дипаладий (10.0 mg, 0.0108 mmol). Прибавен бе разтвор на три-трет.-бутилфосфин в 1,4-диоксан (0.1 M, 0.217 mL) и сместа бе загрявана 6 часа до 80 °C. След охлаждане до стайна температура, разтворът бе разреден с етилов етер (20 mL) и филтруван през тампон от Целит до отстраняване на черната паладиева утайка. Филтратът бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (толуен) до получаване на **1d** (77.2 mg, 33 %) като безцветно масло: R_f = 0.09 (толуен); ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.04 (s, 9H), 0.93

(t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.76 (s, 2H, J), 7.3 - 7.7 (m, 14H) 8.17 (s, 1H). Анал. ($C_{27}H_{30}N_2OSi \cdot 0.2 H_2O$) C, H, N.

(е) Пример 1: 5-Фенил-3-стирил-1H-индазол

Междинното съединение 1d (68.1 mg, 0.16 mmol) бе разтворено в абсолютен етанол (2.0 mL) и 3 M HCl (2.0 mL). Разтворът бе загряван до кипене 20 часа, охладен до стайна температура и екстрахиран с етилацетат (3 x 30 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография (25 до 50 % етилацетат в хексани), което даде съединението от заглавието (19.2 mg, 40 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.14$ (25 % етилацетат/хексани); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.92 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.3 - 7.7 (m, 13H), 8.20 (s, 1H), 10.3 (br s, 1H). HRMS изчислено за $C_{21}H_{17}N_2$ 297.1392 (MH^+), намерено 297.1398. Анал. ($C_{21}H_{16}N_2 \cdot 0.7 H_2O$) C, H, N.

Пример 2: 3,5-Дистирил-1H-индазол



(а) Междинно съединение 2а: 5-Йодо-1H-индазол

5-Амино-1H-индазол (10.21g, 76.7 mmol) бе суспендиран в смес от вода (100 mL), лед (100 mL) и концентрирана HCl (35 mL). Сместа бе

охладена в баня лед-сол до вътрешна температура от $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Към тази смес бе добавен разтвор на натриев нитрит (5.82 g, 84.4 mmol) във вода (30 mL), който бе охладен до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученият диазониев разтвор бе разбъркван 10 min при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, после бавно на капки бе прибавен разтвор на калиев йодид (15.3 g, 92 mmol) във вода (50 mL). Настъпи значително образуване на пяна с прибавянето на първите няколко капки от разтвора на KI и после се образува черна лепкава смола. След като прибавянето завърши, сместа бе нагрята до $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 1 час. Лепкавата утайка бе разтворена и по време на нагриването се отдели виолетова пара. След това реакционната смес бе охладена до стайна температура, което предизвика образуването на фина кафява утайка. Тази утайка бе събрана чрез филтруване с изсмукване и изсушена под вакуум до получаване на 5-йодоиндазола **2a** (14.12 g, 75 %) като кафяв прах: $R_f = 0.28$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.40 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 8.01 (s, 1H) 8.16 (s, 1H), 13.23 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_5\text{IN}_2$) C, H, I, N.

(b) Междинно съединение 2b: 3,5-Дийодо-1H-индазол

Междинното съединение **2b** бе получено със синтезен метод, аналогичен на синтеза на междинно съединение **1a**. Обработването на междинното съединение **2a** с йод и натриев хидроксид даде 3,5-дийодо-1H-индазола **2b** (84 %) като жълто твърдо вещество: $R_f = 0.39$ (30 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.41 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz) 13.65 (s, 1H).

(c) Междинно съединение 2c: 3,5-Дийодо-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-индазол

Чрез синтезен метод, подобен на този за междинно съединение **1b**, обработването на 3,5-дийодоиндазола **2b** с натриев *трет.*-бутоксид и 2-(триметилсилил)етоксиметилхлорид даде **2c** (64 %) като жълто масло: $R_f = 0.53$ (30 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.05 (s, 9H), 0.86 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.54 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.69 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz).

(d) Междинно съединение 2d: 3,5-Дистирил-1-[2-(триметил-

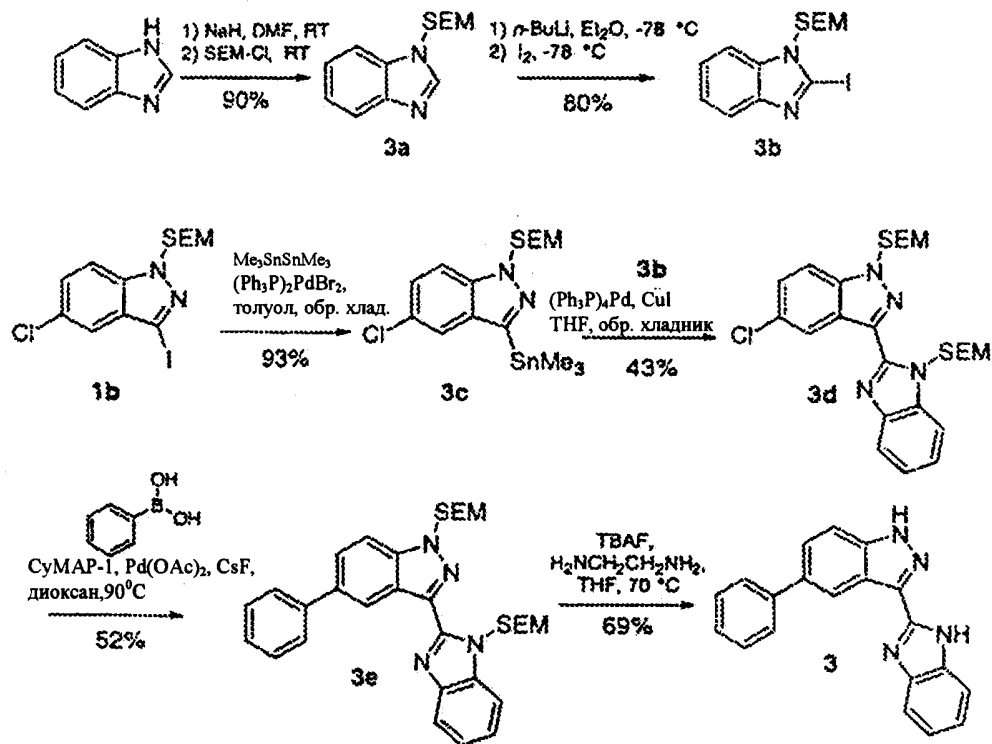
силанил)-етоксиметил]-1*H*-индазол

Към разтвор на **2c** (210.0 mg, 0.42 mmol) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (48.5 mg, 0.042 mmol) в толуен (3.5 mL) и метанол (0.5 mL), бе прибавена стирилборна киселина (186 mg, 1.26 mmol). Добавен бе наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (1.05 mL) и сместа бе загрята в 90 °C маслена баня (слабо кипене) за 4 часа. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес бе излята във вода (15 mL) и екстрахирана с етилацетат (4 x 50 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография (толуен), до получаване на **2d** (170.9 mg, 90 %) като жълто масло: $R_f = 0.10$ (толуен); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.01 (s, 9H), 0.98 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz), 5.73 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7.3 - 7.7 (m, 15H), 8.05 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ -1.5, 17.6, 66.4, 77.7, 110.1, 119.4, 119.8, 123.3, 125.1, 126.3, 126.5, 127.8, 128.6, 128.7, 128.9, 131.3, 137.1, 137.3, 140.6, 143.3. Анал. ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0.1 \text{CHCl}_3$) C, H, N.

(e) Пример 2: 3,5-Дистирил-1*H*-индазол

Пример 2 бе получен аналогично на пример 1, чрез обработване на **2d** с 3 M HCl, което даде 3,5-дистирил-1*H*-индазола (33 %) като светложълто твърдо вещество: $R_f = 0.11$ (25 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.2 - 7.7 (m, 16H), 8.076 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2$ 323.1548 (MH^+), намерено 323.1552. Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 3: 3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-5-фенил-1H-индазол



(а) Междинно съединение 3а: 1-[2-(Триметилсиланил)-етокси-метил]-1H бензоимдазол

(Виж Whitten et. al., *J. Org. Chem.* 51,1891 (1986) включен тук чрез препратка, за подобна процедура): Към суспензия от натриев хидрид (10.2 g от 60 % дисперсия в минерално масло, 254 mmol) в DMF (350 mL) при стайна температура, на малки порции бе прибавен твърд 1H-бензоимдазол (30 g, 254 mmol). Сместа бе разбърквана 3 часа и после охладена до 0 °C в ледена баня. В продължение на 10 min на капки бе прибавен 2-(триметилсилил)етоксиметилхлорид (46.57 g, 279 mmol). Реакционната смес бе разбърквана 16 часа, затоплена до стайна температура чрез стапяне на леда в ледената баня, след това излята във вода (1 L) и екстрахирана с етилацетат. Органичният слой бе промит със солев разтвор, изсушен над натриев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (50 до 85 % етилацетат в хексани) до получаване на 3а (56.63 g, 90 %) като кехлибарено масло: R_f = 0.40 (50 % етилацетат/хексани);

^1H NMR (CDCl_3) δ -0.04 (s, 9H), 0.90 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.50 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.53 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.96 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OSi}\cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 3b: 2-Йодо-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-бензоимидазол

Разтвор от N-SEM-бензоимидазол (междинно съединение 3a) (19.19 g, 77.25 mmol) в сух етилов етер (150 mL) и охладен до -78 °C в баня от сух лед/ацетон, бе прибавен на капки през канюла към разтвор на н-бутиллитий (46 mL от 2.5 M в хексани, 116 mmol) в сух етилов етер (150 mL), също охладен до -78 °C в баня от сух лед/ацетон. Добавянето на бензоимидазология разтвор отне 10 min. Разбъркването бе продължено с 15 min повече, през което време се прояви тъмночервен цвят. Полученият ариллитиев разтвор бе прибавен на капки през канюла към разтвор от йодни люспи (49 g, 193 mmol) в сух етер (500 mL), охладен от своя страна до -78 °C в баня от сух лед/ацетон. След като прибавянето приключи (10 min), студената баня бе отстранена и реакционната смес бе оставена да се затопли за 30 min до вътрешна температура от -10 °C. Добавена бе вода (250 mL) и сместа бе промита с наситен воден разтвор на натриев бисулфит (2 x 200 mL). Органичният слой бе изсушен над натриев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография до получаване на 3-йодо-н-SEM-бензоимидазол 3b (22.84 g, 80 %) като жълто твърдо вещество: т.т. = $60 - 63$ °C; $R_f = 0.70$ (етилацетат); ^1H NMR (CDCl_3) δ -0.04 (s, 9H), 0.92 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.58 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.53 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.73 (m, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{OSiNa}$ 397.0209 (MNa^+), намерено 397.0204. Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{OSi}$) C, H, I, N.

(c) Междинно съединение 3c: 5-Хлоро-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-3-(триметилстанил)-1H-индазол

Смес от междинното съединение 1b (6.25 g, 15.3 mmol), хексаметилдикалай (10.2 g, 30.5 mmol) и бис(трифенилфосфин)паладиев(II) дибромид (242 mg, 0.306 mmol) в толуен (50 mL), бе нагрявана до кипене 30 min, после охладена, филтрувана и концентрирана. Пречишването със

силикагелна хроматография (5 до 50 % етилацетат в хексани) даде **3c** (6.34 g, 93 %) като слабожълто масло: $R_f = 0.21$ (5 % етилацетат/хексани), $R_f = 0.23$ (толуен); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.06 (s, 9H), 0.56 (s с малки странични ивици, 9H), 0.87 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.54 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.75 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz). Анал. ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{OSiSn}$) C, H, Cl, N.

(d) Междинно съединение 3d: 5-Хлоро-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-3-{1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-бензоимидазол-2-ил}-1H-индазол

Смес от **3c** (4.47 g, 10.03 mmol), **3b** (4.12 g, 11.03 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (579 mg, 0.50 mmol) и меден(I) йодид (190 mg, 1.00 mmol) в THF (100 mL), бе нагрявана до кипене 1 час. Прибавени бяха допълнителни катализатор (580 mg, 0.50 mmol) и CuI (200 mg, 1.05 mmol) и кипенето бе продължено за 20 часа. След охлаждане до стайна температура черната утайка бе отфилтрувана, филтратът концентриран и остатъкът пречистен чрез силикагелна хроматография (толуен) до получаване на чист **3d** (2.29 g, 43 %) като безцветно масло, което кристализира при стоеене: т.т. = 80 - 82 °C; $R_f = 0.12$ (10 % етилацетат/хексани), $R_f = 0.13$ (толуен); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.15 (s, 9H), -0.06 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.91 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.60 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.80 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.1$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.62 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.73 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Si}_2$) C, H, Cl, N.

(e) Междинно съединение 3e: 5-Фенил-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-3-{1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-бензоимидазол-2-ил}-1H-индазол

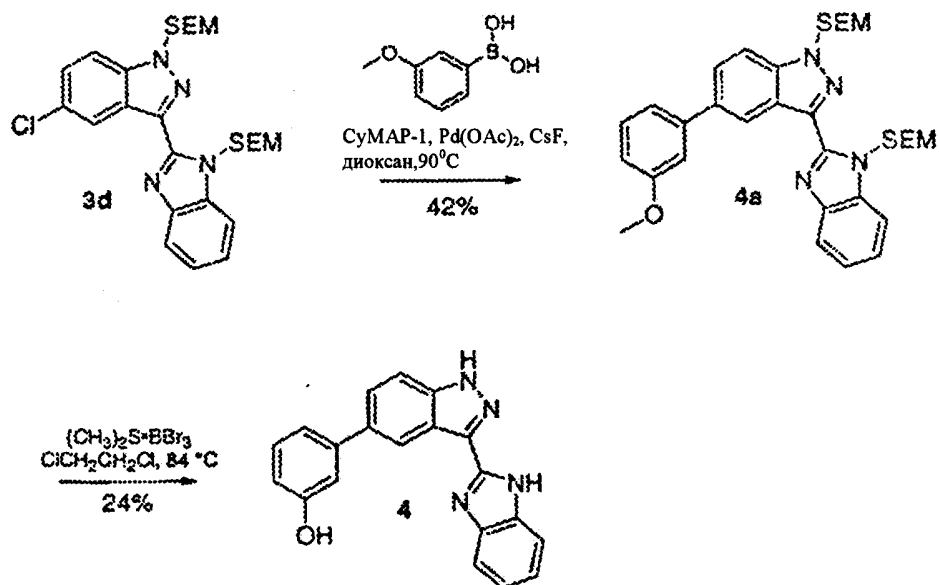
Смес от **3d** (192.0 mg, 0.363 mmol), фенилборна киселина (66.4 mg, 0.544 mmol), паладиев(II) ацетат (3.3 mg, 0.0145 mmol), CuMAP-1 (виж Old et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998) за подобна процедура) (5.7 mg, 0.0145 mmol) и цезиев флуорид (165 mg, 1.09 mmol) в 1,4-диоксан (3.6 mL), бе нагрята в 100 °C маслена баня за 1 час. След охлаждане до стайна

температура, сместа бе разрежена с етилацетат (20 mL) и филтрувана до отстраняване на черната утайка. Филтратът бе промит с 1 M воден разтвор на натриев хидроксид (20 mL), изсушен над магнезиев сулфат, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (0 до 4 % метанол в дихлорометан) до получаване на **3e** (107.0 mg, 52 %) като слабо жълто масло: $R_f = 0.26$ (дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.15 (s, 9H), -0.04 (s, 9H), 0.86 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.85 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.49 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.63 - 7.80 (m, 5H), 7.91 (m, 1H), 8.88 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}_2 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 3: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-фенил-1H-индазол

Към междинното съединение **3e** (90.2 mg, 0.158 mmol) бяха прибавени тетрабутиламониев флуорид (1.0 M в THF, 3.16 mL) и 1,2-диаминоетан (95 mg, 1.58 mmol). Разтворът бе нагриван в 70 °C маслена баня 20 часа, после нагриван до кипене под обратен хладник още 24 часа. След охлаждане до стайна температура, разтворът бе разрежен с етилацетат (30 mL) и промит с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (20 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (25 до 50 % етилацетат в хексани) до получаване на 3-(1H-бензоимидазол-2-ил)-5-фенил-1H-индазола **3** (33.9 mg, 69 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.30$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (квинтет от d, 2H, $J = 5.7, 1.5$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.53 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (m, 5H), 8.71 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 13.70 (s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4$ 311.1297 (MH^+), намерено 311.1283.

Пример 4: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-фенол



(a) Междинно съединение 4a: 5-(3-Метоксифенил)-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-3-{1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-бензоимидазол-2-ил}-1H-индазол

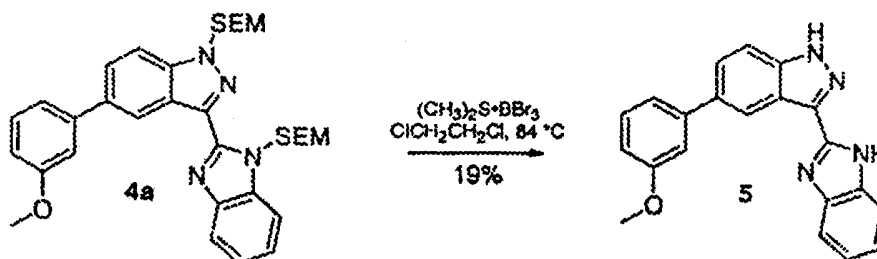
Смес от междинно съединение 3d (371.5 mg, 0.702 mmol), 3-метоксифенилборна киселина (160 mg, 1.05 mmol), палатиев(II) ацетат (7.9 mg, 0.0355 mmol), СуМАР-1 (виж Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 9722 (1998) включен тук чрез препратка, за подобна процедура) (14 mg, 0.0355 mmol) и цезиев флуорид (320 mg, 2.11 mmol) в 1,4-диоксан (7.1 mL), бе нагрята в 90 °C маслена баня за 22 часа. След охлаждане до стайна температура, сместа бе разрежена с етилацетат (50 mL) и филтрувана до отстраняване на черната утайка. Филтратът бе изсушен над магнезиев сулфат, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (10 % етилацетат в хексани) до получаване на 4a (178.3 mg, 42 %) като слабо жълто масло: $R_f = 0.20$ (10 % етилацетат/хексани); ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.14 (s, 9H), -0.03 (s, 9H), 0.86 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.91 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.93 (ddd, 1H, $J = 1.1, 2.5, 8.1$ Hz), 7.27 - 7.40 (m, 5H), 7.63 - 7.70 (m, 2H), 7.77 (dd,

1H, $J = 1.5, 8.7 \text{ Hz}$), 7.93 (m, 1H) 8.87 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}_2$) C, H, N.

(b) Пример 4: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-фенол

Разтвор от междинното съединение 4a (88.3 mg, 0.147 mmol) в 1,2-дихлороетан (3.0 mL) бе обработен с борен трибромид-метилсулфиден комплекс (1.0 M в дихлорометан, 0.588 mL) и бе нагряван до кипене под обратен хладник 1 час. Разбъркването бе продължено при стайна температура 16 часа. Добавена бе вода (5.0 mL) и разбъркването продължено 30 min при стайна температура. Сместа бе разрежена с диетилов етер (30 mL) и промита с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (20 mL). Органичният слой бе промит с 1 M NaOH (3 x 30 mL). Обединените водни промивни течности бяха подкислени до pH = 1 с 6 M HCl и екстрахирани последователно с етер (30 mL), етилацетат (30 mL) и дихлорометан (2 x 20 mL). Тези органични екстракти бяха обединени, изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография (50 до 75 % етилацетат в хексани) до получаването на фенола 4 (11.6 mg, 24 %) като бял прах: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 6.78 (dd, 1H, $J = 1.9, 7.7 \text{ Hz}$), 7.12 - 7.27 (m, 4H), 7.31 (t, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.52 (dd, 1H, $J = 2.1, 6.6 \text{ Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 7.76 (dd, 1H, $J = 1.5, 6.8 \text{ Hz}$), 8.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 13.68 (s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ 327.1246 (MH^+), намерено 327.1231.

Пример 5: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(3-метоксифенил)-1H-индазол



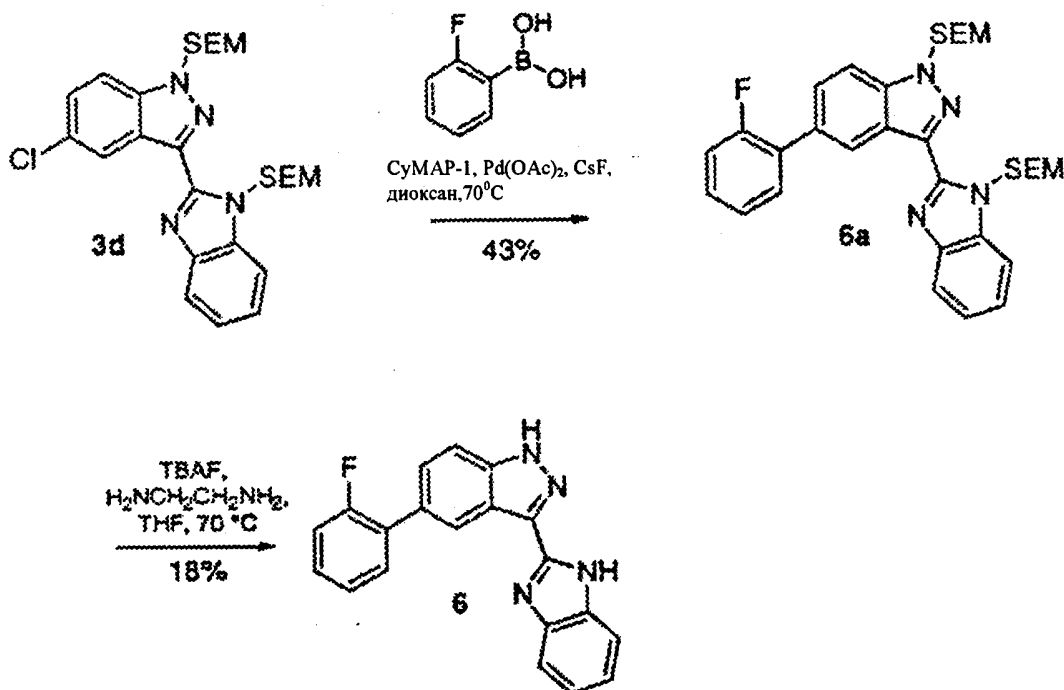
(а) Пример 5: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(3-метоксифенил)-1H-индазол

Същата сурова реакционна смес, от която бе получено съединението от пример 4, даде също метоксифенилния аналог 5 както следва:

Разтвор от междинното съединение 4a (88.3 mg, 0.147 mmol) в 1,2-дихлороетан (3.0 mL) бе обработен с борен трибромид-метилсулфиден комплекс (1.0 M в дихлорометан, 0.588 mL) и бе нагряван до кипене под обратен хладник 1 час. След това разбъркването бе продължено 16 часа при стайна температура. Добавена бе вода (5.0 mL) и разбъркването продължено 30 min при стайна температура. Сместа бе разрежена с диетилов етер (30 mL) и промита с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (20 mL). Органичният слой бе промит с 1 M NaOH (3 x 30 mL). След това органичният слой бе изсушен, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (50 до 75 % етилацетат в хексани) до получаване на 5 (9.3 mg, 19 %) като бял прах $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H, $J = 2.1, 7.8$ Hz), 7.19 - 7.23 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J = 1.8, 5.7$ Hz), 7.75 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 13.70 (s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ 363.1222 (MNa $^+$), намерено 363.1225.

Пример 6: 3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-5-(2-флуорофенил)-1H-

индазол



(a) Междинно съединение 6a: 5-(2-Флуорофенил)-1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-3-{1-[2-(триметилсиланил)-етоксиметил]-1H-бензоимдазол-2-ил}-1H-индазол

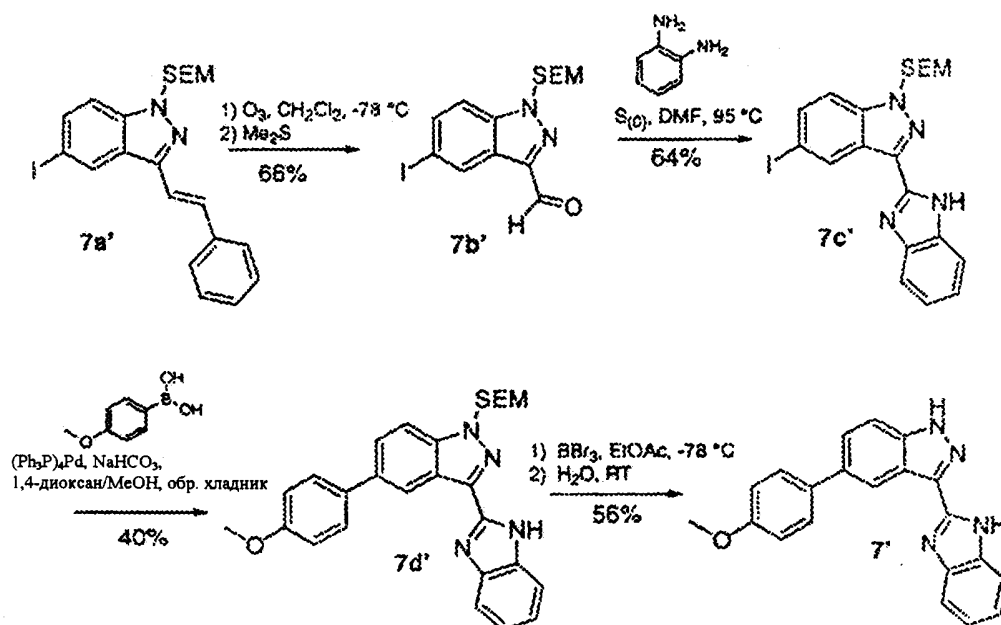
Смес от междинното съединение 3d (419.0 mg, 0.792 mmol), 2-флуорофенилборна киселина (166 mg, 1.19 mmol), паладиев(II) ацетат (9.0 mg, 0.04 mmol), СуМАР-1 (виж Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998) включен тук чрез препратка, за подобна процедура) (16 mg, 0.04 mmol) и цезиев флуорид (361 mg, 2.38 mmol) в 1,4-диоксан (8.0 mL), бе нагрята в 70 °C маслена баня за 1 час. Тъй като бе наблюдавано само частично превръщане, бяха прибавени още паладиев(II) ацетат (12 mg, 0.05 mmol) и СуМАР-1 (14 mg, 0.035 mmol) и разбъркването бе продължено при 70 °C за 16 h. След охлаждане до стайна температура, сместа бе разрежена с етилацетат (50 mL) и филтрувана до отстраняване на черната утайка. Филтратът бе изсушен над магнезиев сулфат, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (10 % етилацетат в хексани) до получаване на 6a (155.6 mg, 43%) като безцветно масло: ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.14 (s, 9H), -

0.03 (s, 9H), 0.86 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.86 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.15 - 7.39 (m, 5H), 7.57 - 7.75 (m, 4H), 7.88 (m, 1H) 8.82 (s, 1H). Анал. ($C_{32}H_{41}FN_4O_2Si_2 \cdot 0.4 H_2O$) C, H, N.

(b) Пример 6: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(2-флуорофенил)-1H-индазол

Пример 6 бе получен със синтезен метод, аналогичен на синтеза от пример 3. Обработването на междинното съединение 6a с тетрабутил-амониев флуорид даде 6 (21.2 mg, 18 %) като бял прах: $R_f = 0.35$ (50 % етилацетат/хексани); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.52 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 13.75 (s, 1H). HRMS изчислено за $C_{20}H_{14}FN_4$ 329.1202 (MH^+), намерено 329.1212. Анал. ($C_{20}H_{13}FN_4 \cdot 1.1 H_2O$) C, H, N.

Пример 7': 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-метоксифенил)-1H-индазол



(a) Междинно съединение 7a': 5-Йодо-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Междинното съединение 7a' бе получено от 5-нитроиндазол (Acros organics, поделение на Fisher Scientific, Pittsburg, PA) в пет етапа съгласно

метода, използван за получаване на 6-йодо-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол от 6-нитроиндазол (намерено в: Kania, Braganza, et al., патентна заявка "Съединения и фармацевтични състави за инхибиране на протеин кинази и методи за тяхното използване", стр.52, ред 10 до стр.53, ред 26; и стр.59, ред 16 до стр.60, ред 4, US временен сериен № 60/142,130, подадена на 02.07.1999г., включен тук чрез препратка в неговата цялост): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.06 (s, 9H), 0.89 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.57 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.70 (s, 2H), 7.29 - 7.44 (m, 6H), 7.59 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 8.36 (s, 1H).

(b) Междинно съединение 7b': 5-Йодо-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-3-карбалдехид

През разтвор от 5-йодо-3-стирил-2-SEM-индазол 7a' (4.93 g, 10.35 mmol) в дихлорометан (500 mL) бе барботиран озон при -78 °C. След 20 min цветът на разтвора се промени от оранжев до тъмно син. Сместа бе продухана с аргон за 30 min до отстраняване на излишъка от озон, после бе прибавен диметилсулфид (1.29 g, 20.7 mmol). Студената баня бе отстранена и разбъркването бе продължено докато вътрешната температура достигна 15 °C, около 2 часа. Разтворът бе промит с вода (2 x 200 mL), изсушен над магнезиев сулфат, филтруван и концентриран. Пречистването със силикагелна хроматография (10 % етилацетат в хексани) даде алдехида 7b' (2.74 g, 66 %) като жълто масло: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.05 (s, 9H), 0.89 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.56 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.79 (s, 2H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 8.71 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

(c) Междинно съединение 7c': 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-йодо-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Към разтвор на алдехида 7b' (2.74 g, 6.81 mmol) в DMF (130 mL) бяха прибавени 1,2-фенилендиамин (0.74 g, 6.81 mmol) и елементна сяра (0.26 g, 8.2 mmol). Сместа бе нагрявана в 95 °C маслена баня 14.5 часа, охладена до стайна температура и разрежена с етилацетат (500 mL). Разтворът бе промит със смес от наситен воден разтвор на натриев хлорид (100 mL) и вода (100 mL). Органичният слой след това бе промит с наситен воден

разтвор на натриев бикарбонат (100 mL), последван от вода (100 mL), изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (20 % етилацетат в хексани) до получаване на онечистен **7c'** като бледожълто твърдо вещество. Утаяването от хлороформ/хексани даде чист **7c'** (2.15 g, 64 %) като бял прах: $R_f = 0.23$ (20 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ -0.12 (s, 9H), 0.82 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.59 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 5.87 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.73 - 7.84 (m, 3H), 8.94 (s, 1H), 13.13 (s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OSi}$ 491.0759 (MH^+); намерено 491.0738.

(d) Междинно съединение 7d': 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-метокси-фенил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

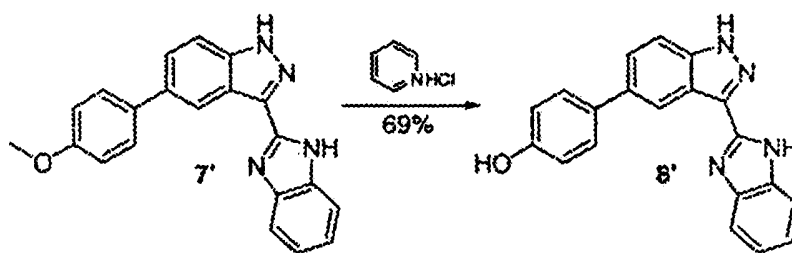
Към разтвор на **7c'** (2.50 g, 5.10 mmol), 4-метоксифенилборна киселина (1.01 g, 6.63 mmol) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (0.59 g, 0.51 mmol) в 1,4-диоксан (35 mL) и метанол (15 mL), бе прибавен 2 M воден разтвор на натриев карбонат (6.4 mL). Сместа бе нагривана до кипене 5 часа, после охладена и разпределена между етилацетат (300 mL) и смес от наситен воден разтвор на натриев хлорид (100 mL) и вода (100 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (20 % етилацетат в хексани) до получаване на тъмнокафяво твърдо вещество. Утаяването от дихлорометан/хексани даде чист **7d'** (948.6 mg, 40 %) като бял прах: $R_f = 0.13$ (20 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ -0.10 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.82 (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 7.10 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.80 (m, 1H), 7.92 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.70 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).

(e) Пример 7': 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-метокси-фенил)-1H-индазол

Разтвор на междинно съединение **7d'** (148.4 mg, 0.315 mmol) в етилацетат (15 mL) при -78 °C бе обработен с борен трибромид (1.0 M в дихлорометан, 4.73 mL). Разтворът бе разбъркван 17 часа, като сместа бе

оставена постепенно да се затопли до стайна температура. Прибавена бе вода (10 mL) и сместа бе оставена да се разбърква при стайна температура 6 дни. Разтворът бе обработен с 3 M разтвор на натриев хидроксид като рН бе доведено до 10, после екстрахиран с етилацетат (3 x 20 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани и концентрирани. Пречистването със силикагелна хроматография (50 % етилацетат в хексани) даде 7' (60.5 mg, 56 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.21$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3.82 (s, 3H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.21 (m, 2H), 7.53 - 7.78 (m, 6H), 8.66 (s, 1H), 12.96 (s, 1H), 13.63 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.25 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

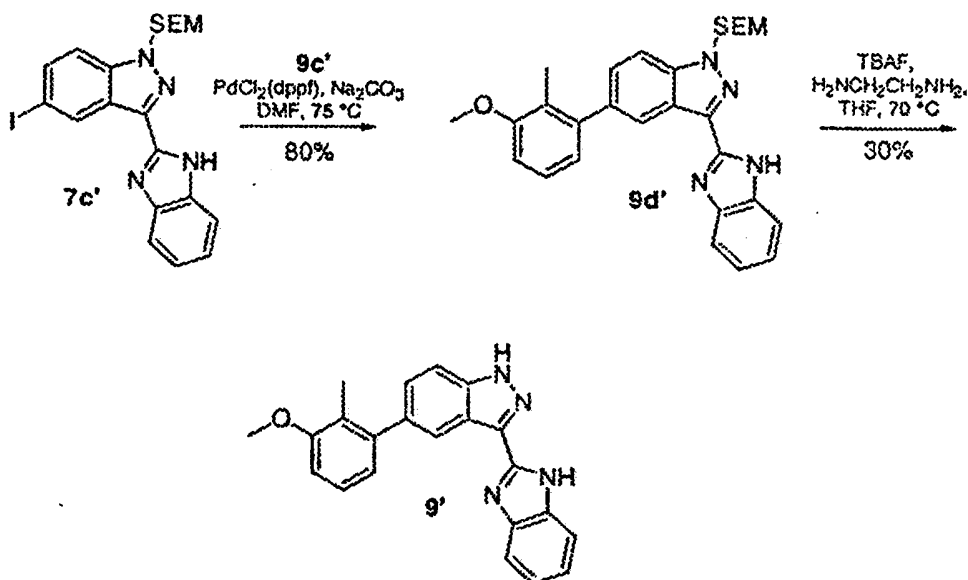
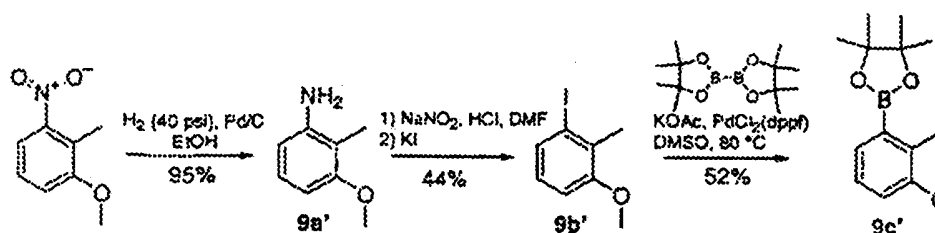
Пример 8': 4-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-фенол



Смес от анизола 7' (44.6 mg, 0.131 mmol) и пиридин хидрохлорид (912 mg, 7.9 mmol) бе нагрявана в 180 °C маслена баня в продължение на 3 часа. При тази температура пиридиновата сол е течна. След охлаждане до стайна температура сместа бе разпределена между етилацетат (20 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (15 mL). Водният слой бе екстрахиран допълнително с етилацетат (3 x 20 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография (50 % етилацетат/хексани) до получаване на чист фенол 8' (29.4 mg, 69 %) като бледожълто твърдо вещество: $R_f = 0.23$ (60 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 6.91 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.68 (s, 2H), 7.75 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 8.61 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 13.63 (s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 327.1246 (MH^+), намерено 327.1253. Анал.

(C₂₀H₁₃N₄O•0.8 DMSO) C, H, N.

Пример 9': 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(3-метокси-2-метил-фенил)-1H-индазол



(a) Междинно съединение 9a': 3-Метокси-2-метил-фениламин

Суспензия от 2-метил-3-нитроанизол (Aldrich Chemicals) (8.87 g, 53 mmol) и 10 % паладий върху въглен (800 mg) в етанол (400 mL), бе разклащана при водородно налягане от 40 psi (1 psi = 6.9 kN/m²) за 1 час. След филтруване през тампон от Целит, разтворът бе концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (30 % етилацетат в хексани) до получаване на анилина 9a' (6.94 g, 95 %) като слабо оранжево масло: R_f = 0.20 (25 % етилацетат/хексани); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.88 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.74 (br s, 2H), 6.17 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.26 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 8.1 Hz). Анал. (C₈H₁₁NO) C, H, N.

(b) Междинно съединение 9b': 1-Йодо-3-метокси-2-метил-бензен

3-Метокси-2-метил-фениламин (5.28 g, 38.5 mmol) бе диазотиран съгласно метода на DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., *J. Med. Chem.*, 17, 762 (1974)], включен тук чрез препратка, което даде арилийодида 9b' (4.17 g, 44 %) като жълто масло: $R_f = 0.53$ (10 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.81 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz).

(c) Междинно съединение 9c'- 2-(3-Метокси-2-метил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2] диоксаборолан

1-Йодо-3-метокси-2-метил-бензен (3.80 g, 15.3 mmol), бис(пинаколато)дибор (4.28 g, 16.8 mmol), калиев ацетат (4.51 g, 46.0 mmol) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен дихлоропаладий(II) (625 mg, 0.766 mmol) бяха разтворени в DMSO (70 mL) и нагreti до 80 °C вътрешна температура за 1 час. След охлаждане сместа бе разреждана с толуен (400 mL), промита с вода (2 x 100 mL), изсушена над магнезиев сулфат, филтрувана и концентрирана. Пречистването със силикагелна хроматография (5 до 20 % етилацетат в хексани) даде борния естер 9c' (19.6 g, 52 %) като бяло кристално вещество: $R_f = 0.27$ (5 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_3$) C, H.

(d) Междинно съединение 9d': 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(3-метокси-2-метил-фенил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

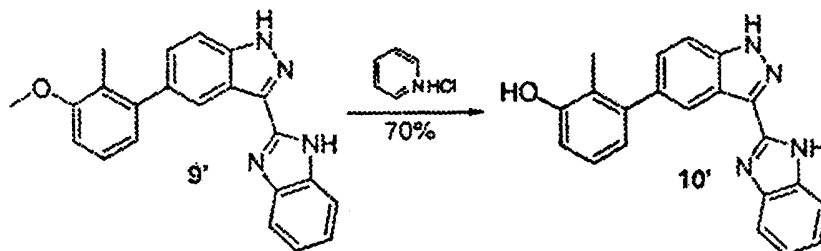
Към разтвор на 7c' (519.4 mg, 1.06 mmol), борен естер 9c' (262.8 mg, 1.06 mmol) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен дихлоропаладий(II) (43.2 mg, 0.053 mmol) в DMF (12 mL), бе прибавен воден разтвор на натриев карбонат (2 M, 2.65 mL). Сместа бе нагрявана в 75 °C маслена баня 4.5 часа, после охладена и разпределена между етилацетат (100 mL) и смес от наситен воден разтвор на натриев хлорид (50 mL) и вода (50 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран, но $^1\text{H NMR}$ на този суров материал показва само 60 %

превърщане. Суровата смес бе разтворена повторно в DMF (12 mL) и бяха прибавени допълнителен борен естер (253 mg, 1.01 mmol), катализатор (140 mg, 0.17 mmol) и разтвор на натриев карбонат (2.65 mL). Разбъркването бе продължено 15.5 часа при 80 °C. След същата обработка както по-горе, ¹H NMR на суровата смес показва по-малко от 5 % оставащ **7c'**. Пречистването със силикагелна хроматография (10 до 30 % етилацетат в хексани) даде **9d'** (410.7 mg, 80 %) като бяла пена: $R_f = 0.37$ (30 % етилацетат/хексани, също както **7c'**); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.10 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 2.06 (s, 3H), 3.64 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.85 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 6.92 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.17 - 7.30 (m, 3H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.45 (s, 1H), 13.09 (s, 1H). Анал. (C₂₈H₃₂N₄O₂Si•0.3 H₂O) C, H, N.

(е) Пример 9': 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(3-метокси-2-метил-фенил)-1H-индазол

По начин аналогичен на пример 3, обработването на междинното съединение **9d'** с тетрабутиламониев флуорид даде **9'** (47.2 mg, 30 %) като бял прах: $R_f = 0.23$ (5 % метанол/дихлорометан); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.07 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.91 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.50 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 8.40 (s, 1H), 12.96 (s, 1H), 13.66 (s, 1H). Анал. (C₂₂H₁₈N₄O•0.3 H₂O) C, H, N.

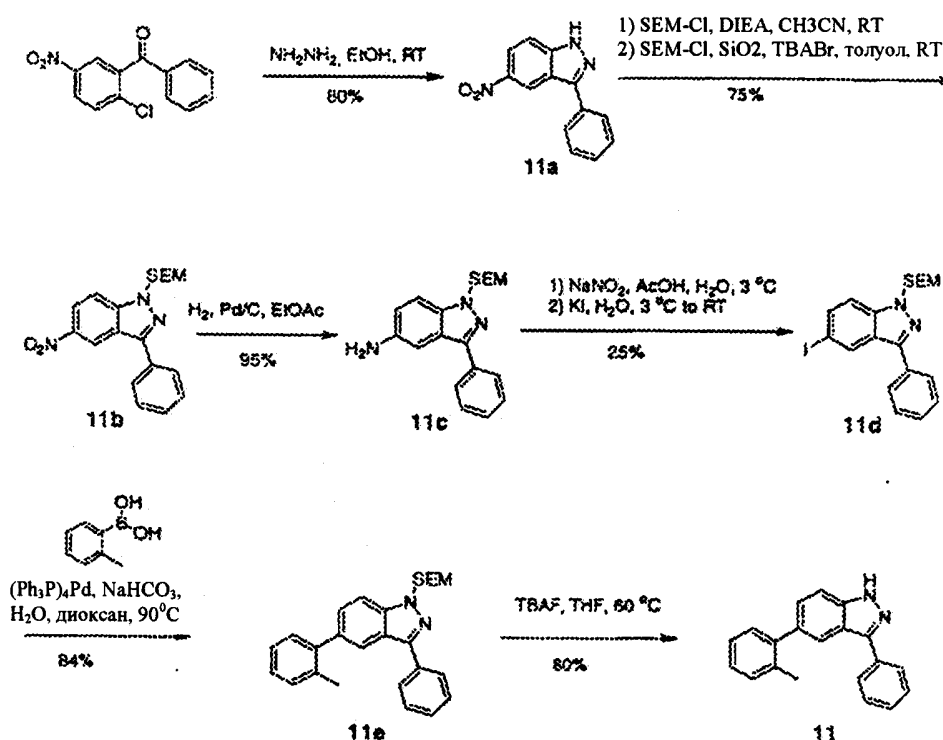
Пример 10': 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2-метил-фенол



Фенолът **10'** бе получен със синтезен метод, аналогичен на синтеза на фенол **8'**, чрез обработване на **9'** (31.6 mg, 0.089 mmol) с пиридин хидрохлорид, което даде фенола **10'** (20.8 mg, 70 %) като мръснобяло

твърдо вещество: $R_f = 0.21$ (60 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.04 (s, 3H), 6.75 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.08 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.19 (квинтет, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.50 (d, 1H $J = 7.5$ Hz), 7.68 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.95 (s, 1H), 13.64 (s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 341.1402 (MH^+), намерено 341.1410. Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 1.0 \text{ MeOH}$) C, H, N.

Пример 11: 5-(2-Метилфенил)-3-фенил-1H-индазол



(а) Междинно съединение 11 а: 5-Нитро-3-фенил-1H-индазол

Към разтвор на 2-хлоро-5-нитробензофенон (15 g, 57 mmol) в етанол (300 mL) бе прибавен хидразин монохидрат (50 mL, 1 mol). Полученият разтвор бе разбъркван една нощ (16 часа) при температура на околната среда, след това излят във вода (2L) и разбъркван допълнително още 2 часа. Образуваната утайка бе събрана чрез филтруване, промита с вода (2 x 100 mL) и изсушена на въздуха до получаване на 5-нитро-3-фенил-1H-индазол 11a (13.1 g, 80%) като жълто твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7.48 (tt, 1H, $J = 1.3, 7.4$ Hz), 7.58 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.4$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 9.2$

Hz), 8.01 (dd, 2H, $J = 1.3, 7.1$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 2.1, 9.2$ Hz), 8.91 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 13.88 (s, 1H). Анал. ($C_{13}H_9N_3O_2$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 11b: 5-Нитро-3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

Към разтвор от 5-нитро-3-фенил-1H-индазол 11a (13 g, 54.3 mmol) и 2-(триметилсилил)етоксиметилхлорид (15 g, 90 mmol) в ацетонитрил (400 mL) бе прибавен на капки диизопропилетиламин (15 mL, 86.1 mmol). Получената реакционна смес бе разбърквана при температура на околната среда 2 часа, след това излята във вода (1 L) и екстрахирана с етилацетат (3 x 300 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Полученият остатък бе разтворен в толуен (40 mL). Към този разтвор бяха прибавени 2-(триметилсилил)етоксиметилхлорид (3 mL, 17 mmol), тетрабутиламониев бромид (500 mg) и силициев оксид (40 g). Тази смес бе разбърквана една нощ при температура на околната среда, след това филтрувана. Впоследствие филтратът бе концентриран. Силикагелната хроматография (5 % етилацетат/хексани) даде 11b (15 g, 75 %) като жълто твърдо вещество: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ -0.11 (s, 9H), 0.83 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 5.91 (s, 2H), 7.52 (tt, 1H, $J = 0.7, 7.4$ Hz), 7.60 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.4$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.02 (dd, 2H, $J = 0.7, 7.1$ Hz), 8.35 (dd, 1H, $J = 2.1, 9.2$ Hz), 8.91 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz).

(c) Междинно съединение 11c: 5-Амино-3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

Смес от 5-нитро-3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол 11b (14 g, 37.9 mmol) и 10 % паладий върху въглен (1 g) в етилацетат (500 mL), бе разбърквана в атмосфера от водород една нощ. Реакционната смес бе филтрувана през Целит, след това бе концентрирана до получаване на 11c (12.2 g, 95 %) като бяло твърдо вещество: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ -0.12 (s, 9H), 0.80 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.54 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.01 (br s, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.89 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.8$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.37 (tt, 1H, $J = 0.5, 7.4$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (dd, 2H, $J = 7.2, 7.4$ Hz), 7.87 (dd, 2H, $J = 0.5, 7.2$ Hz).

(d) Междинно съединение 11d: 5-Йодо-3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

Междинното съединение 11c (12 g, 35.3 mmol) бе разтворено в смес от оцетна киселина (300 mL) и вода (50 mL). Сместа бе охладена в баня лед-сол до -5 °C. Към тази смес бавно бе прибавен разтвор на натриев нитрит (4.5 g, 65.2 mmol) във вода (10 mL) при такава скорост, че да се поддържа реакционната температура под 3 °C. Полученият диазониев разтвор бе разбъркван 20 min при 0 °C. Към реакционната смес бавно бе прибавен разтвор на калиев йодид (6.5 g, 39.2 mmol) във вода (10 mL), отново при такава скорост, че да се поддържа реакционната температура под 3 °C. Реакционната смес бе оставена да се разбърква една нощ, постепенно уравниласявайки се до стайна температура. Суровата реакционна смес бе излята във вода (300 mL) и екстрахирана с етилацетат (2 x 500 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (5 % етилацетат/хексани) даде 11d (4 g, 25 %) като жълто масло: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.12 (s, 9H), 0.83 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 3.57 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 5.80 (s, 2H), 7.45 (tt, 1H, *J* = 1.3, 7.5 Hz), 7.54 (dd, 2H, *J* = 7.1, 7.5 Hz), 7.67 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.75 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.8 Hz), 7.94 (dd, 2H, *J* = 1.3, 7.1 Hz), 8.40 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz).

(e) Междинно съединение 11e: 5-(2-Метилфенил)-3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

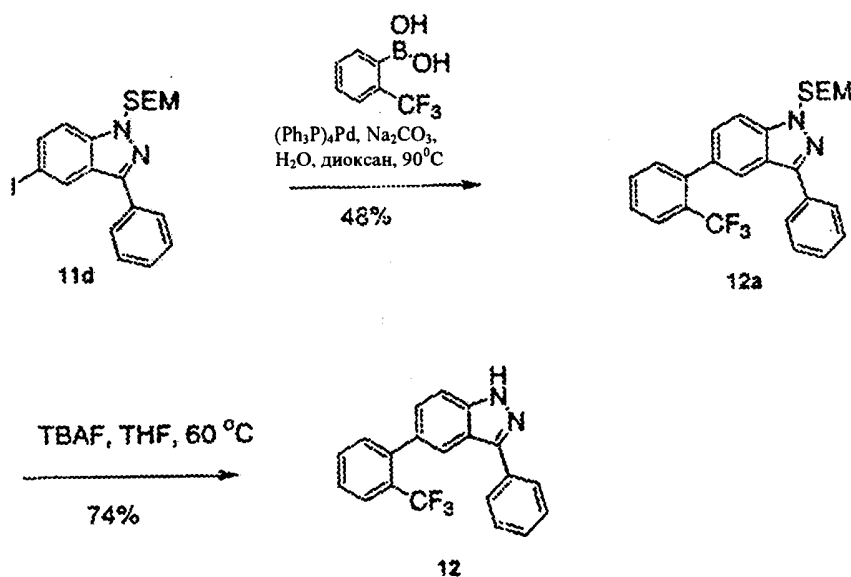
Воден наситен разтвор на натриев бикарбонат (2 mL) бе добавен към смес от междинно съединение 11d (130 mg, 0.3 mmol), 2-метилфенилборна киселина (120 mg, 0.9 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (25 mg, 0.02 mmol) в 1,4-диоксан (10 mL). Получената реакционна смес бе нагрявана 18 часа в 90 °C маслена баня. След охлаждане до стайна температура, суровата реакционна смес бе излята във вода (50 mL) и екстрахирана с етилацетат (2 x 25 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (10 % етилацетат/хексани) даде 11e (100 mg, 84 %) като

мръснобяло твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ -0.10 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.24 (s, 3H), 3.62 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.85 (s, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.42 (tt, 1H, $J = 1.4, 7.4$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.3$ Hz), 7.52 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.4$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.99 (dd, 2H, $J = 1.4, 7.1$ Hz).

(f) Пример 11: 5-(2-Метилфенил)-3-фенил-1H-индазол

Към разтвор на междинното съединение 11e (100 mg, 0.24 mmol) в тетраhydroфуран (5 mL) бе прибавен тетрабутиламониев флуорид (1.0 M в THF, 2 mL). Този разтвор бе нагряван 18 часа в 60 °C маслена баня, след това излят във вода (25 mL) и екстрахиран с етилацетат (2 x 25 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (20 % етилацетат/хексани) даде 5-(2-метилфенил)-3-фенил-1H-индазола 11 (55 mg, 80 %) като мръснобяло твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.24 (s, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.6$ Hz), 7.38 (tt, 1H, $J = 1.4, 7.5$ Hz), 7.50 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.5$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.99 (dd, 2H, $J = 1.4, 7.1$ Hz), 13.30 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 12: 3-фенил-5-[2-(трифлуорометил)фенил]-1H-индазол



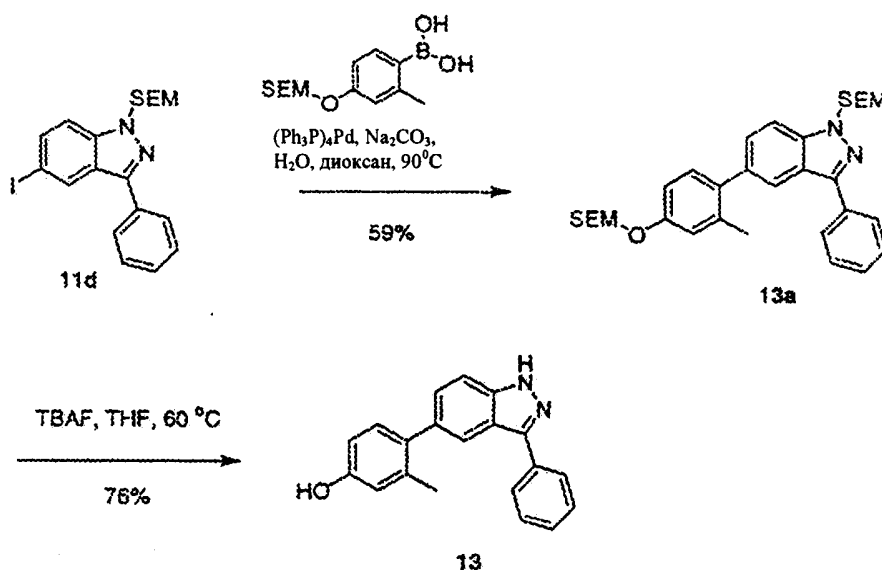
(а) Междинно съединение: 12а-3-Фенил 5-[2-(трифлуорометил)-фенил]-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

Съединението 12а бе получено със синтезен метод, аналогичен на синтеза на междинно съединение 11е. Катализирано с паладий свързване на междинното съединение 11d с 2-(трифлуорометил)фенилборна киселина даде 12а (48 %) като бяло твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ -0.12 (s, 9H), 0.87 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.72 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.62 (s, 2H), 7.32 (m, 1H) 7.38 (tt, 1H, $J = 0.8, 7.4$ Hz), 7.48 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.4$ Hz), 7.51 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.7$ Hz), 7.66 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.6$ Hz), 7.75(m, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.96 (dd, 2H, $J = 0.8, 7.1$ Hz).

(b) Пример 12: 3-Фенил 5-[2-(трифлуорометил)фенил]-1H-индазол

Съединението 12 бе получено подобно на това от пример 11. Обработването на 12а с тетрабутиламониев флуорид даде 3-фенил 5-[2-(трифлуорометил)фенил]-1H-индазол 12 (74 %) като бяло твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7.34 (m, 1H), 7.38 (tt, 1H, $J = 1.3, 7.3$ Hz), 7.49 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.3$ Hz), 7.52 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.7$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J = 1.9, 8.6$ Hz), 7.73 (dd, $J = 7.2, 7.5$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.96 (dd, 2H, $J = 1.3, 7.1$ Hz). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_3 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 13: 5-(4-Хидрокси-2-метилфенил)-3-фенил-1H-индазол



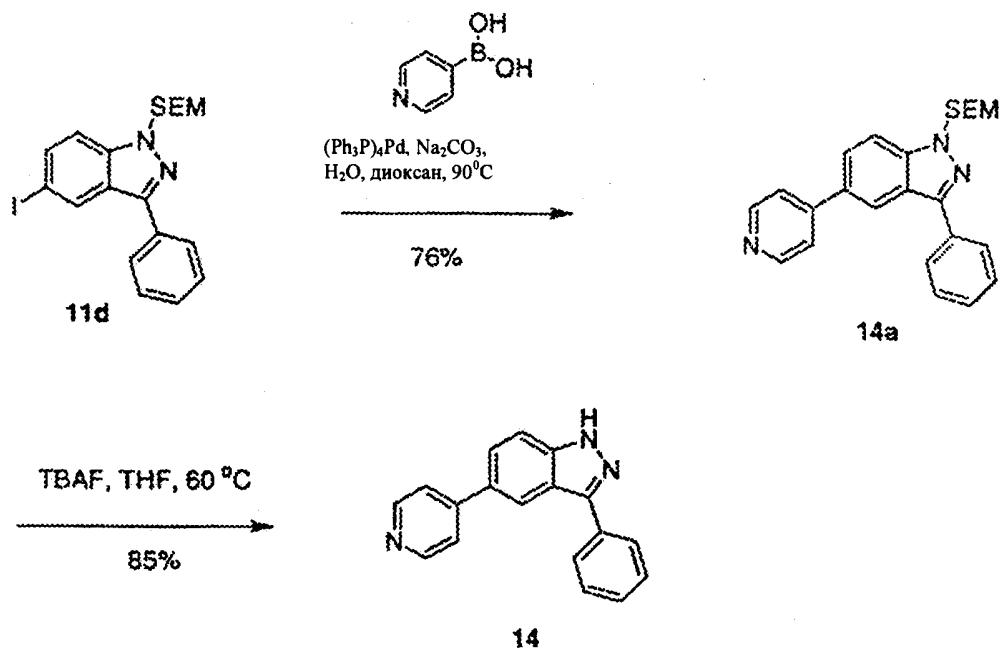
(а) Междинно съединение 13а: 5-(2-Метил-4-[2-(триметилсиланил)етоксиметокси]фенил)-3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

Съединението 13а бе получено подобно на междинно съединение 11е. Катализирано с паладий свързване на междинно съединение 11d с (2-метил-4-[2-(триметилсиланил)етоксиметокси]фенил)борна киселина даде 13а (59 %) като бледожълта пяна: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ -0.09 (s, 9H), 0.00 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 0.92 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.22 (s, 3H), 3.62 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.73 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.25 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.93 (dd, 1H, $J = 2.6$, 8.3 Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.43 (tt, 1H, $J = 0.9$, 7.7 Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 1.3$, 8.6 Hz), 7.52 (dd, 2H, $J = 7.2$, 7.7 Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.99 (dd, 2H, $J = 0.9$, 7.2 Hz).

(б) Пример 13: 5-(4-Хидрокси-2-метилфенил)-3-фенил-1H-индазол

Съединението 13 бе получено подобно на това от пример 11. Обработването на 13а с тетрабутиламониев флуорид даде 5-(4-хидрокси-2-метилфенил)-3-фенил-1H-индазола 13 (75 %) като бледожълто твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.17 (s, 3H), 6.66 (dd, 1H, $J = 2.3$, 8.2 Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 1.5$, 8.6 Hz), 7.39 (tt, 1H, $J = 1.4$, 7.7 Hz), 7.50 (dd, 2H, $J = 7.2$, 7.7 Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.97 (dd, 2H, $J = 1.4$, 7.2 Hz), 9.28 (s, 1H), 13.22 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 14: 3-Фенил-5-(пирид-4-ил)-1H-индазол



(a) Междинно съединение 14а: 3-Фенил-5-(пирид-4-ил)-1-[2-триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

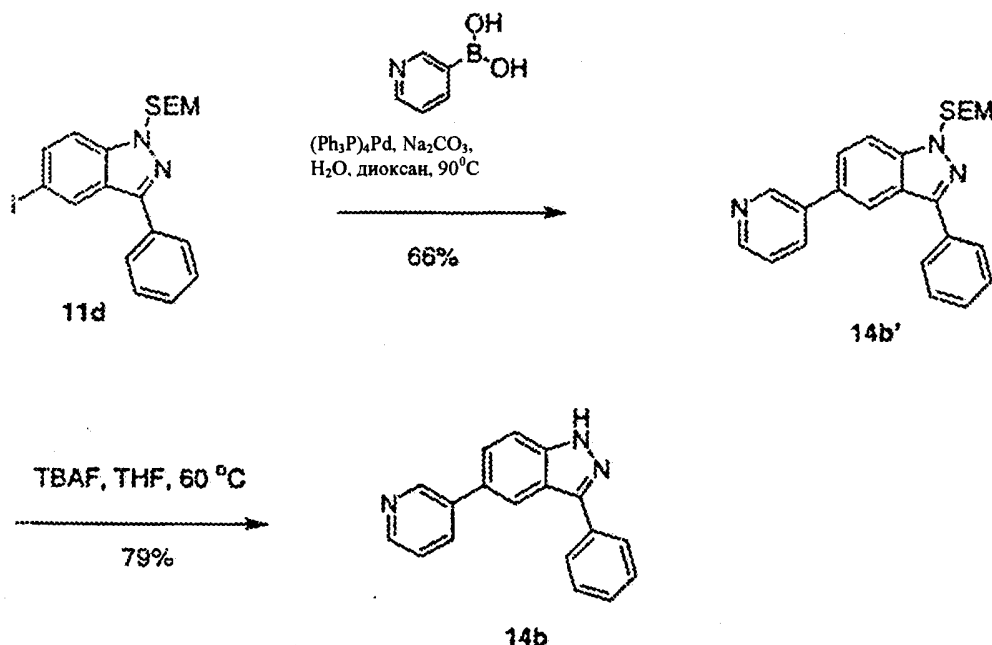
Съединението 14а бе получено подобно на това от пример 11е. Катализирано с паладий свързване на междинно съединение 11d с пиридин-4-ил-борна киселина даде 14а (76 %) като бяло твърдо вещество: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0.11 (s, 9H), 0.84 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 5.86 (s, 2H), 7.46 (tt, 1H, $J = 1.1, 7.4$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.4$ Hz), 7.80 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.3$ Hz), 7.85 (dd, 2H, $J = 1.6, 4.5$ Hz), 8.07 (dd, 2H, $J = 1.1, 7.1$ Hz), 8.41 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 8.64 (dd, 2H, $J = 1.6, 4.5$ Hz).

(b) Пример 14: 3-Фенил 5-(пирид-4-ил)-1H-индазол

Съединението 14 бе получено подобно на това от пример 11. Обработването на 14а с тетрабутиламониев флуорид даде 3-фенил-5-(пирид-4-ил)-1H-индазола 14 (85 %) като бяло твърдо вещество: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43 (tt, 1H, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 7.54 (dd, 2H, $J = 7.1, 7.6$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (dd, 2H, $J = 1.6, 4.5$ Hz), 7.84 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.8$ Hz), 8.07 (dd, 2H, $J = 1.2, 7.1$ Hz), 8.40 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.63 (dd, 2H, $J = 1.6, 4.5$ Hz)

13.39 (s, 1H). Анал. (C₁₈H₁₃N₃·0.2 H₂O) C, H, N.

Пример 14b: 3-Фенил-5-(пирид-3-ил)-1H-индазол



(a) Междинно съединение 14b': 3-Фенил-5-(пирид-3-ил)-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

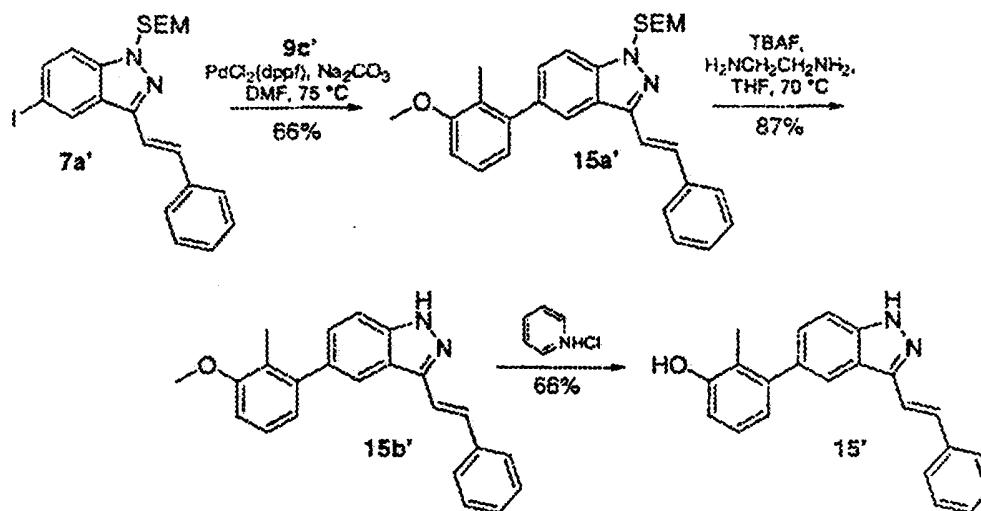
Съединението 14b' бе получено подобно на междинно съединение 11e. Катализирано с паладий свързване на междинно съединение 11d с пиридин-3-борна киселина даде 14b' (66 %) като бяло твърдо вещество: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.10 (s, 9H), 0.83 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 3.63 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 5.86 (s, 2H), 7.43 (tt, 1H, *J* = 1.2, 7.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, *J* = 4.7, 8.0 Hz), 7.54 (dd, 2H, *J* = 7.1, 7.5 Hz), 7.65 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.6 Hz), 8.07 (dd, 2H, *J* = 1.2, 7.1 Hz), 8.18 (ddd, 1H, *J* = 1.6, 2.3, 8.0 Hz), 8.32 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.56 (dd, 1H, *J* = 1.6, 4.7 Hz), 8.90 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz).

(b) Пример 14b: 3-Фенил 5-(пирид-3-ил)-1H-индазол

Подобно на пример 11, обработването на 14b' с тетрабутиламониев флуорид даде 3-фенил-5-(пирид-3-ил)-1H-индазола 14b (79 %) като бяло твърдо вещество: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.41 (tt, 1H, *J* = 1.3, 7.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, *J* = 4.7, 7.9 Hz), 7.53 (dd, 2H, *J* = 7.1, 7.4 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.76 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.7 Hz), 8.08 (dd, 2H, *J* = 1.3, 7.1 Hz), 8.17 (ddd, 1H, *J* = 1.7, 2.0, 7.9 Hz), 8.31 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.56 (dd, 1H, *J* = 1.7, 4.7 Hz), 8.99 (d, 1H, *J*

= 2.0 Hz), 13.35 (s, 1H). Анал. (C₁₈H₁₃N₃) C, H, N.

Пример 15: 2-Метил-3-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-фенол



(a) Междинно съединение 15a': 5-(3-Метокси-2-метил-фенил)-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Междинно съединение 15a' бе получено от 7a' (571.8 mg, 1.42 mmol) със синтезен метод, аналогичен на този от 9d', което даде стироловия аналог 15a' (442.5 mmol, 66 %) като жълто масло: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ -0.10 (s, 9H), 0.83 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.07 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.84 (s, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.22 - 7.41 (m, 5H), 7.56 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 7.70 - 7.78 (m, 3H), 8.09 (s, 1H).

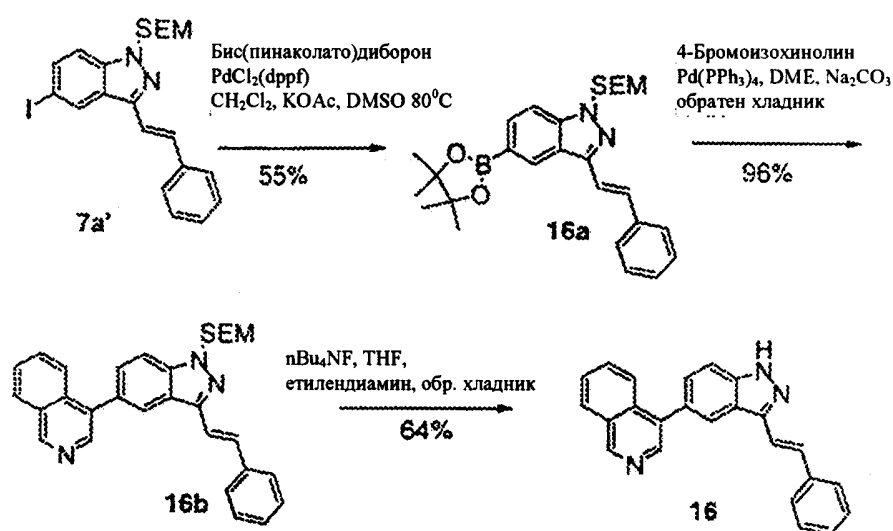
(b) Междинно съединение 15b': 5-(3-Метокси-2-метил-фенил)-3-((E)-стирил)-1H-индазол

Съединението 15b' бе получено подобно на това от пример 3. Обработването на 15a' (211.4 mg, 0.449 mmol) даде 15b' (132.7 mg, 87 %) като бяла пена: R_f = 0.38 (50 % етилацетат/хексани); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.91 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.61 (m, 8H), 7.70 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 8.05 (s, 1H), 13.18 (s, 1H). HRMS изчислено за C₂₃H₂₀N₂O 341.1648 (M⁺), намерено 341.1638. Анал. (C₂₃H₂₀N₂O•0.2 H₂O) C, H, N.

(c) Пример 15: 2-Метил-3-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-фенол

Фенолът 15' бе получен подобно на фенола 8'. Обработването на междинно съединение 15b' (63.1 mg, 0.185 mmol) с пиридин хидрохлорид даде фенола 15' (39.7 mg, 66 %) като мръснобяло твърдо вещество: $R_f = 0.24$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.05 (s, 3H), 6.74 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.05 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.25 - 7.62 (m, 7H), 7.70 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 8.03 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 13.16 (s, 1H). HRMS изчислено за $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 327.1497 (MH^+), намерено 327.1487. Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 16: 4-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин



(а) Междинно съединение 16а: 3-((E)-Стирил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Смес от 7a' (2.0 g, 4.2 mmol), бис(пинаколато)диборон (1.17 g, 4.6 mmol), калиев ацетат (1.24 g, 12.6 mmol) и DMSO (25 mL) бе дегазирана под вакуум с аргоново продухване три пъти. Прибавен бе 1,1-бис(дифенилфосфино)-фероцен дихлоропаладий(II)- CH_2Cl_2 (0.172g, 0.21 mmol) и процедурата по дегазирането бе повторена. Реакционната смес бе нагрята до 80 °C за 1 час и сместа бе излята във вода и екстрахирана с етилацетат-хексани (2:1), промита със солев разтвор, изсушена над MgSO_4

и концентрирана. Хроматографията върху силициев диоксид с 6:1 хексани-Et₂O даде 1.09 g **16a** (55 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.58 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 3.59 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.41 (s, 12H), 0.91 (t, 2H, J = 8.3 Hz), -0.06 (s, 9H).
Анал. (C₂₇H₃₇N₂O₃SiB) C, H, N.

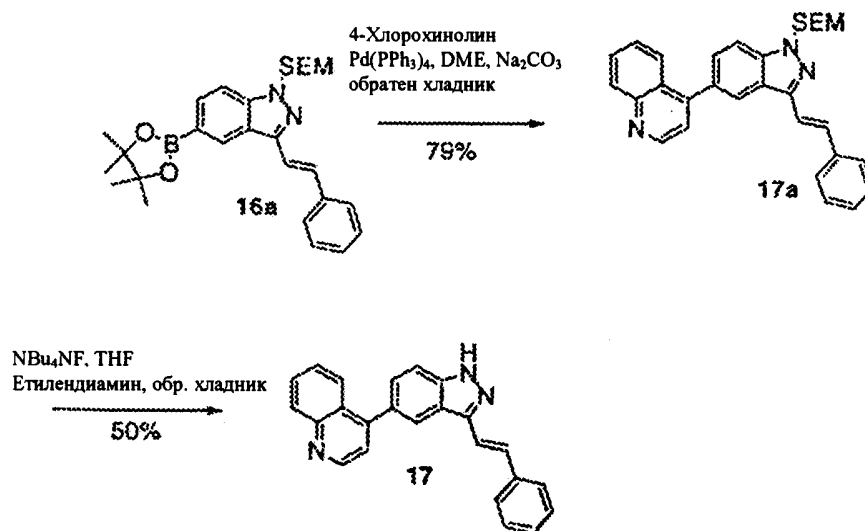
(b) Междинно съединение 16b: 4-[3-((E)-Стирил)-1-(2-триметил-силанил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Междинното съединение **16a** (0.218 g, 0.47 mmol), 4-бромоизохинолин (0.082 g, 0.39 mmol) и Na₂CO₃ (0.1 g, 0.95 mol) бяха обединени с 3 mL DME и 0.5 mL вода и сместа бе дегазирана и продухана с аргон. Прибавен бе тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.023 g, 0.02 mmol) и сместа отново бе дегазирана и после нагрявана до кипене под обратен хладник в атмосфера от аргон 15 часа. Водна обработка както при **16a** и хроматография върху силициев диоксид (4:1 хексани-етилацетат) дадоха 0.181 g (96 %) от **16b**.; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.73 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.50 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 7.26 (m, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.68 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz), - 0.03 (s, 9H).
Анал. (C₃₀H₃₁N₃OSi•0.75 H₂O) C, H, N.

(c) Пример 16: 4-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Разтвор на **16b** (0.17 g, 0.35 mmol) в 3.6 mL от 1 M тетрабутиламониев флуорид в THF и етилендиамин (0.475 μL, 0.427 g, 7.1 mmol) бе нагряван до кипене 1 час. Реакционната смес бе разредена с етилацетат и доведена до pH 7 с 0.4 M HCl, промита със солев разтвор, изсушена над MgSO₄ и концентрирана. Хроматографията върху силициев диоксид (1:1 хексани-етилацетат) даде 0.079 g (64 %) от **16** като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.20 (brs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.20 - 7.75 (m, 11H). Анал. (C₂₄H₁₇N₃•0.4 H₂O) C, H, N.

Пример 17: 4-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-хинолин



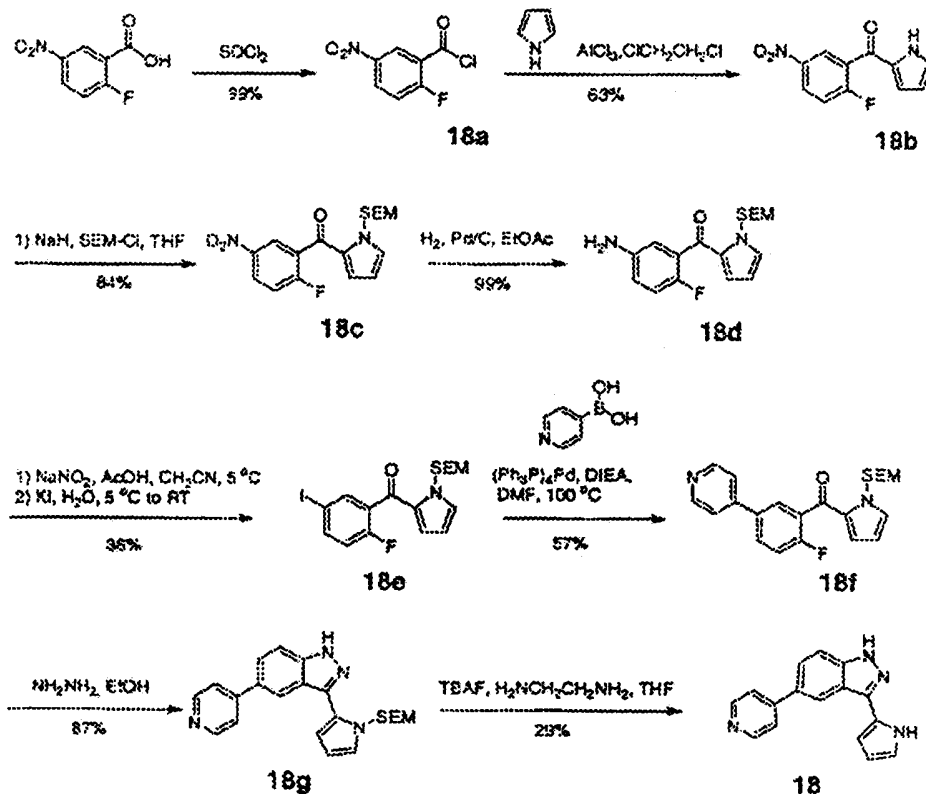
(a) Междинно съединение 17a: 4-[3-((E)-Стирил)-1-(2-триметил-силанил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-хинолин

Съединението 17a бе получено със синтезен метод, аналогичен на синтеза на междинно съединение 16b. Като се използва 4-хлорохинолин, бе получен 17a със 79 % добив. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.99 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.42 - 7.62 (m, 10H), 5.82 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, J = 9.3 Hz), 0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz), -0.02 (s, 9H). Анал. (C₃₀H₃₁N₃OSi•0.5 H₂O) C, H, N.

(b) Пример 17: 4-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-хинолин

Пример 17 бе получен подобно на междинно съединение 16. Защитата на 17a бе отстранена до получаване на 17 с 50 % добив като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (CDCl₃) δ 13.10 (brs, 1H), 8.98 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.54 - 7.79 (m, 9H), 7.37 (m, 2H), 7.26 (m, 1H). Анал. (C₂₄H₁₇N₃•1.0 H₂O) C, H, N.

Пример 18: 5-(4-Пиридил)-3-(2-пироллил)-1H-индазол



(a) Междинно съединение 18a: 2-Флуоро-5-нитробензоилхлорид

Разтвор от 2-хлоро-5-нитробензоена киселина (10.3 g, 56 mmol) в тионилхлорид (90 ml, 1.2 mol) бе нагръван при кипене под обратен хладник 2 часа. Излишният тионилхлорид бе отстранен чрез концентриране *in vacuo*. Полученият остатък бе разтворен в етер (150 ml), след това бе концентриран до получаване на 2-флуоро-5-нитробензоилхлорида 18a (11.21 g, 99 %) като мръснобяло твърдо вещество: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (dd, 1H, $J = 9.1, 9.6$ Hz), 8.48 (ddd, 1H, $J = 3.0, 6.9, 9.1$ Hz), 8.60 (dd, 1H, $J = 3.0, 6.3$ Hz). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_3\text{ClF}$) C, H, N, Cl.

(b) Междинно съединение 18b: 1-(2-Флуоро-5-нитрофенил)-1-(1H-пирол-2-ил)метанон

Разтвор от 2-хлоро-5-нитробензоилхлорида 18a (10.04 g, 49 mmol) и пирол (3.4 ml, 3.29 g, 49 mmol) в 1,2-дихлороетан (110 ml), бе охладен до 0 °C преди прибавянето на AlCl_3 (6.61 g, 49.6 mmol) като твърдо вещество.

Получената реакционна смес бе разбърквана една нощ, като постепенно бе затоплена до стайна температура. Впоследствие суровата реакционна смес бе излята в смес от концентрирана HCl (20 ml) и лед - вода (200 ml). След допълнително разбъркване 90 min, слоевете бяха сепарирани и водната фаза бе екстрахирана с CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Обединените органични екстракти бяха промити с вода (200 ml) и наситен NaHCO₃ (200 ml), изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (25 % етилацетат/хексани) даде **18b** (7.23 g, 63 %) като бледожълто твърдо вещество: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.28 (ddd, 1H, *J* = 2.1, 2.3, 3.6 Hz), 6.74 (ddd, 1H, *J* = 1.3, 2.3, 2.5 Hz), 7.32 (ddd, 1H, *J* = 1.3, 2.4, 3.6 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J* = 9.0, 9.1 Hz), 8.39 (dd, 1H, *J* = 3.0, 5.8 Hz), 8.45 (ddd, 1H, *J* = 3.0, 4.4, 9.1 Hz), 12.33 (br, 1H). Анал. (C₁₁H₇N₂O₃F·0.1 HCl) C, H, N.

(с) Междинно съединение 18с: 1-(2-Флуоро-5-нитрофенил)-1-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1*H*-пирол-2-ил)метанон

Разтвор на 1-(2-флуоро-5-нитрофенил)-1-(1*H*-пирол-2-ил)метанон **18b** (1.72 g, 7.3 mmol) в THF (30 ml) бе прибавен на капки в атмосфера от аргон, към разбърквана суспензия от NaH (350 mg, 8.75 mmol) в THF (15 ml) при 0 °C. Тази смес бе разбърквана 45 min при 0 °C преди прибавянето на 2-(триметилсилил)етоксиметилхлорид (1.70 g, 10.2 mmol) на една порция като неразредена течност. Получената реакционна смес бе разбърквана при температура на околната среда една нощ, след това излята в наситен NaHCO₃ (80 ml). Слоевете бяха сепарирани и водната фаза бе екстрахирана с етилацетат (2 x 50 ml). Обединените органични екстракти бяха промити със солев разтвор (60 ml), изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (10 % етилацетат/хексани) даде **18с** (2.24 g, 84 %) като жълт сироп: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.07 (s, 9H), 0.83 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.53 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.74 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, *J* = 2.5, 4.0 Hz), 6.75 (dd, 1H, *J* = 1.4, 4.0 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J* = 1.4, 2.5 Hz), 7.64 (dd, 1H, *J* = 9.0, 9.1 Hz), 8.29 (dd, 1H, *J* = 3.0, 5.8 Hz), 8.45 (ddd, 1H, *J* = 3.0, 4.6, 9.1 Hz). Анал. (C₁₇H₂₁N₂O₄FSi) C, H, N.

(d) Междинно съединение 18d: 1-(5-Амино-2-флуорофенил)-1-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-пирол-2-ил)метанон

Смес от 1-(2-флуоро-5-нитрофенил)-1-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-пирол-2-ил)метанон **18c** (3.63 g, 10 mmol) и 10 % паладий върху въглен (365 mg) в етилацетат (90 ml), бе разбърквана в атмосфера от водород една нощ. Реакционната смес бе филтрувана през Целит, след това бе концентрирана до получаване на **18d** (3.30 g, 99 %) като кехлибарен сироп: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ -0.07 (s, 9H), 0.82 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.50 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.12 (brs, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.20 (dd, 1H, $J = 2.5, 3.9$ Hz), 6.59 (dd, 1H, $J = 2.9, 5.6$ Hz) 6.60 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.9$ Hz), 6.66 (ddd, 1H, $J = 2.9, 4.3, 8.8$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J = 8.8, 9.7$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 1.8, 2.5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{FSi}$) C, H, N.

(e) Междинно съединение 18e: 1-(2-Флуоро-5-йодофенил)-1-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-пирол-2-ил)метанон

Междинно съединение **18d** (332 mg, 1.0 mmol) бе разтворено в смес от оцетна киселина (10 ml) и ацетонитрил (10 ml). Този енергично разбъркван разтвор бе охладен в баня лед-сол до -5 °C, преди прибавянето на разтвор от натриев нитрит (83 mg, 1.2 mmol) във вода (10 ml). Полученият диазониев разтвор бе разбъркван 45 min, постепенно затоплен до 5 °C. Реакционната смес отново бе охладена до -5 °C преди прибавянето на разтвор от калиев йодид (232 mg, 1.4 mmol) във вода (3 ml). Получената смес бе разбърквана допълнително 2 часа със затопляне до 15 °C, след това излята в смес от K_2CO_3 (30 g) и лед - вода (100 ml). Тази водна смес бе екстрахирана с етилацетат (2 x 50 ml). Обединените органични екстракти бяха промити с 10 % воден $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml), изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (5 % етилацетат/хексани) даде **18e** (160 mg, 36 %) като безцветно масло: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ -0.08 (s, 9H), 0.81 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 3.50 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 5.71 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H, $J = 2.6, 4.0$ Hz), 6.63 (dd, 1H, $J = 1.7, 4.0$ Hz), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.7, 9.7$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J = 1.7, 2.6$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 2.3, 6.4$ Hz), 7.90 (ddd, 1H, $J = 2.3, 4.9, 8.7$ Hz). Анал. ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{FSil}$) C, H, N, I.

(f) Междинно съединение 18f: 1-[2-Флуоро-5-(4-пиридил)фенил]-1-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-пирол-2-ил)метанон

Към смес от 1-(2-флуоро-5-йодофенил)-1-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-пирол-2-ил)метанон 18e (798 mg, 1.8 mmol), тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (65 mg, 0.06 mmol) и пиридин-4-борна киселина (323 mg, 2.6 mmol) в DMF (20 ml) бе прибавен диизопропилетиламин (1.3 ml, 7.5 mmol). Получената реакционна смес бе нагрявана 18 часа в 90 °C маслена баня, в атмосфера от аргон. След охлаждане до стайна температура, суровата реакционна смес бе излята във вода (100 ml) и екстрахирана с етилацетат (2 x 75 ml). Обединените органични екстракти бяха промити с вода (6 x 75 ml), изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (20 % етилацетат/CH₂Cl₂) даде 18f (407 mg, 57 %) като бледожълто масло: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.06 (s, 9H), 0.84 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 3.54 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 5.76 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H, *J* = 2.6, 4.0 Hz), 6.68 (dd, 1H, *J* = 1.8, 4.0 Hz), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.7, 9.3 Hz), 7.51 (dd, 1H, *J* = 1.8, 2.6 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 7.87 (dd, 1H, *J* = 2.4, 6.5 Hz), 8.02 (ddd, 1H, *J* = 2.4, 4.9, 8.7 Hz), 8.63 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz). Анал. (C₂₂H₂₅N₂O₂FSi) C, H, N.

(g) Междинно съединение 18g: 5-(4-Пиридил)-3-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-пирол-2-ил)-1H-индазол

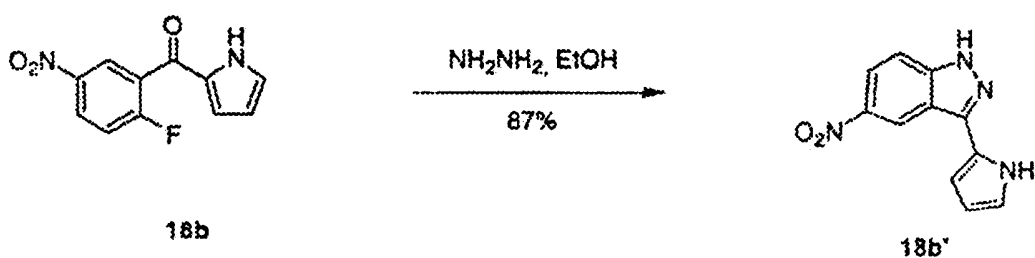
Разтвор от 1-[2-флуоро-5-(4-пиридил)фенил]-1-(1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-пирол-2-ил)метанон 18f (504 mg, 1.3 mmol) и хидразин монохидрат (1.7 ml, 35 mmol) в етанол (35 ml), бе нагряван при кипене под обратен хладник 42 часа. След това етанолът бе отстранен чрез концентриране *in vacuo*. Полученият остатък бе разпределен между вода (25 ml) и етилацетат (25 ml). Слоевете бяха сепарирани и водната фаза бе екстрахирана с етилацетат (25 ml). Обединените органични екстракти бяха промити с наситен NaHCO₃ (30 ml), изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (3 % CH₃OH/CH₂Cl₂) даде 18g (430 mg, 87 %) като мръснобяло твърдо вещество: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.28 (s, 9H), 0.63 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.28 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.72 (s, 2H), 6.26

(dd, 1H, $J = 2.8, 3.5$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J = 1.7, 3.5$ Hz), 7.10 (dd, 1H, $J = 1.7, 2.8$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.9$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.61 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 13.25 (s, 1H). Анал. ($C_{22}H_{26}N_4OSi$) C, H, N.

(h) Пример 18: 5-(4-Пиридил)-3-(2-пиролил)-1H-индазол

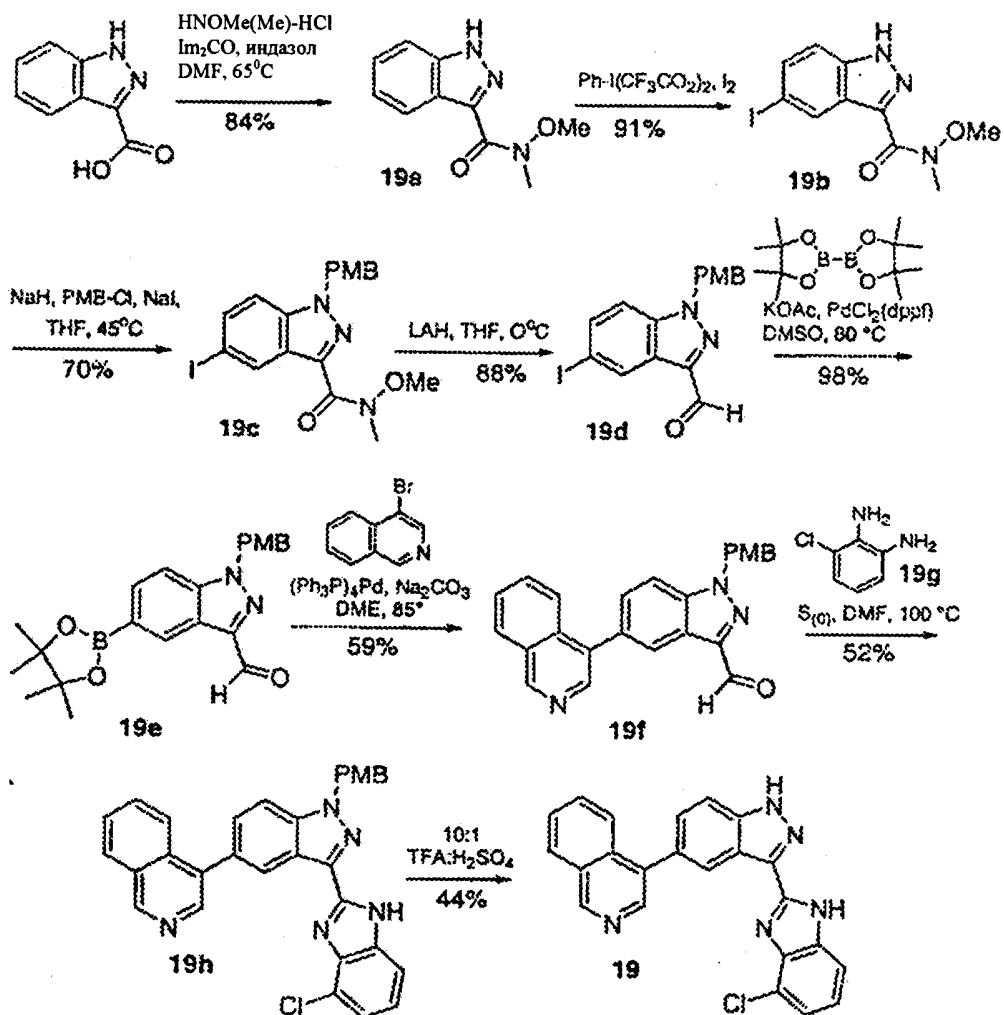
Към разтвор от междинното съединение **18g** (366 mg, 0.9 mmol) и 1,2-диаминоетан (150 mg, 2.5 mmol) в тетраhydroфуран (20 ml), бе прибавен тетрабутиламониев флуорид (1.0 M в THF, 5 ml). Този разтвор бе нагриван при кипене под обратен хладник 42 часа, след това излят в наситен $NaHCO_3$ (30 ml) и екстрахиран с етилацетат (2 x 25 ml). Обединените органични екстракти бяха изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (3 % CH_3OH/CH_2Cl_2) даде 5-(4-пиридил)-3-(2-пиролил)-1H-индазола **18** (71 mg, 29 %) като мръснобяло твърдо вещество: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 6.20 (dd, 1H, $J = 2.6, 5.6$ Hz), 6.82 - 6.92 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.7$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 8.62 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 11.37 (s, 1H), 13.09 (s, 1H). Анал. ($C_{16}H_{12}N_4 \cdot 0.05 CH_2Cl_2$) C, H, N.

Пример 18b': 5-Нитро-3-(2-пиролил)-1H-индазол



Съединението **18b'** бе получено подобно на междинно съединение **11a**. Обработването на 1-(2-флуоро-5-нитрофенил)-1-(1H-пирол-2-ил)метанон **18b** с хидразин хидрат даде 5-нитро-3-(2-пиролил)-1H-индазола **18b'** (75 %) като оранжево-червено твърдо вещество: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 6.23 (ddd, 1H, $J = 2.4, 2.6, 3.6$ Hz), 6.81 (ddd, 1H, $J = 1.5, 2.5, 3.6$ Hz), 6.93 (ddd, 1H, $J = 1.5, 2.1, 2.6$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.21 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.2$ Hz), 8.90 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 11.57 (br, 1H), 13.62 (s, 1H). Анал. ($C_{11}H_8N_4O_2$) C, H, N.

Пример 19: 4-[3-(4-Хлоро-1H-бензоимдазол-2-ил)-1H-имдазол-5-ил]-изохинолин



(а) Междинно съединение 19а: Метокси-метиламид на 1H-индазол-3-карбоксилната киселина

3-Карбоксииндазол (100 g, 617 mmol) в 1 L DMF бе обработен с карбонилдиимдазол (110 g, 678 mmol) при 25°C с отделяне на газ за 15 min. Реакционната смес бе нагрявана 2 часа до $60 - 65^\circ\text{C}$ и после бе оставена да се охлади до 25°C . Добавен бе N,O-диметилхидроксиламин-HCl (66.2 g, 678 mmol) като твърдо вещество и сместа бе нагрявана 3 часа до 65°C . Реакционната смес бе концентрирана до паста и поета в 2 L CH_2Cl_2 , промита с вода и после 2 N HCl. Продуктът се появи видимо от разтвора. Твърдото вещество бе филтрувано и промито отделно с

етилацетат. Етилацетатният и CH_2Cl_2 слоеве бяха промити поотделно с NaHCO_3 и солев разтвор, изсушени над MgSO_4 и концентрирани. Получените твърди вещества бяха обединени, стрити с 1:1 смес от CH_2Cl_2 -етер, филтрувани и изсушени до получаване на 106 g (84 %) от междинното съединение **19a** като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.38$ (75 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.60 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 19b: Метокси-метил-амид на 5-йодо-1H-индазол-3-карбоксилната киселина

Към амида **19a** (20 g, 97.4 mmol) в 1 L CH_2Cl_2 бе добавен бис(трифлуороацетокси)йодобензен (46 g, 107 mmol), последван от прибавянето на порции на йод (14.84 g, 58.5 mmol) при 25 °C. След 1 час бяха добавени 600 mL наситен Na_2HSO_3 и започна да се утаява твърдо вещество, което бе филтрувано и промито с излишък CH_2Cl_2 . Филтратът бе промит със солев разтвор, изсушен над MgSO_4 , концентриран и оставащото твърдо вещество стрито с минимално количество от CH_2Cl_2 . Обединените твърди вещества бяха изсушени под вакуум над KOH до получаване на 29.26 g (91 %) от йодида **19b** като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.31$ (50 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.44 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{IO}_2$) C, H, N.

(c) Междинно съединение 19c: Метокси-метил-амид на 5-йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-карбоксилната киселина

Към йодида **19b** (15 g, 45.3 mmol) в 200 mL THF бе добавен NaH (1.9 g от 60 % дисперсия в минерално масло, 1.14 g, 47.6 mmol), на порции с отделяне на газ. След 15 min реакционната смес бе охладена до 0 °C и бе добавен *p*-метоксибензилхлорид (8.51 g, 54.4 mmol), последван от NaI (679 mg, 4.5 mmol). Сместа бе нагрявана 9 h до 45 °C и оставена да се охлади до 25 °C. Разтворът бе разреден с етилацетат, промит с наситен воден NH_4Cl , солев разтвор, изсушен над MgSO_4 и концентриран до вискозно масло. Към маслото бе прибавен етер като се образува твърдо вещество, което бе

филтрувано и промито с етер до получаване на 14.18 g (70 %) от **19c** като бледожълто твърдо вещество: $R_f = 0.42$ (50 % етилацетат в хексани); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.11 (m, 3H), 6.80 (dd, 2H, $J = 6.7, 2.1$ Hz), 5.52 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$) C, H, N, I.

(d) Междинно съединение 19d: 5-Йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-карбалдехид

Амидът **19c** (12.8 g, 28.3 mmol) в 300 mL THF бе охладен до -5 °C и на порции бе прибавен LiAlH_4 (1.29 g, 34 mmol) в продължение на 10 min. След 30 min реакцията бе прекъсната чрез бавното прибавяне на етилацетат при -5 °C и всичко бе излято в 0.4 N NaHSO_4 . Органичният слой бе промит със солев разтвор, изсушен над MgSO_4 и концентриран до получаване на слабо мръснобяло твърдо вещество, което бе стрито с минимално количество етер, филтрувано, промито с етер и изсушено до получаване на 9.79 g (88 %) от алдехида **19d** като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.57$ (50 % етилацетат в хексани): ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.6$ Hz),⁰ 7.18 (m, 3H), 6.83 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.57 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1$ етилацетат) C, H, N, I.

(e) Междинно съединение 19e: 1-(4-Метокси-бензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбалдехид

Бис(пинаколато)диборон (Aldrich Chemicals) (7.05 g, 27.8 mmol), йодидът **19d** (9.90 g, 25.24 mmol), калиев ацетат (12.4 g, 126 mmol) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен дихлоропаладий(II) (515 mg, 0.631 mmol) бяха разтворени в диметилсулфоксид (150 mL), дегазирани и нагрявани 1 час в 80 °C маслена баня. След охлаждане до стайна температура, сместа бе разпределена между етилацетат (200 mL) и вода (150 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (25 % етилацетат в хексани) до получаване на борния естер **19e** (9.75 g, 98 %) като мръснобяло твърдо вещество: $R_f = 0.37$ (25 % етилацетат в хексани); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31 (s, 12H), 3.69 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 8.7$

Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.52 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).
Анал. ($C_{22}H_{25}BN_2O_4$) C, H, N.

(f) Междинно съединение 19f: 5-Изохинолин-4-ил-1-(4-метоксибензил)-1H-индазол-3-карбалдехид

Към дегазиран разтвор на борния естер **19e** (6.00g, 15.30 mmol) и 4-бromoизохинолин (5.17 g, 24.8 mmol) в етиленгликол диметил етер (DME, 76 mL) бе прибавен воден разтвор на натриев карбонат (2.0 M, 38.2 mL, 76.4 mmol), последван от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (883 mg, 0.76 mmol). Сместа бе нагрявана 5 часа в 80 °C маслена баня, достигайки максимална вътрешна температура от 78 °C. След охлаждане до стайна температура, сместа бе разреждана с етилацетат (200 mL), промита с вода (100 mL) и наситен воден разтвор на натриев хлорид (50 mL). Органичните екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и прекарани през колона (силикагел, 30 до 70 % етилацетат в хексани), което даде **19f** (3.56 g, 59 %) като мръснобяло твърдо вещество: $R_f = 0.16$ (50 % етилацетат в хексани); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.71 (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.74 (m, 4H), 8.10 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.22 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

(g) Междинно съединение 19g: 3-Хлоро-бензен-1,2-диамин

Разтвор на натриев борохидрид (1.90 g, 50.2 mmol) във вода (40 mL) бе прибавен към суспензия от 10 % паладий върху въглен (250 mg) във вода (50 mL) като същевременно бе барботиран аргон в последния разтвор през пипета. Към него бе добавен на капки разтвор на 3-хлоро-2-нитроанилин (Astatech Chemicals) (4.33 g, 25.1 mmol) в 2 N воден разтвор на натриев хидроксид (125 mL) през допълнителна фуния, достатъчно бавно, за да се държи под контрол отделянето на газа. Сместа бе разбърквана при стайна температура 10 min, филтрувана през тампон от Целит, подкислена с 3 N водна солна киселина и екстрахирана с дихлорометан (3 x 200 mL). Обединените органични слоеве бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография (1 до 20 % етилацетат в дихлорометан) до получаване на диамина **19g** (2.13

g, 60 %) като жълто масло: $R_f = 0.30$ (дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 4.60 (br s, 2H), 4.80 (br s, 2H), 6.37 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.48 (m, 2H). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}$) C, H, Cl, N.

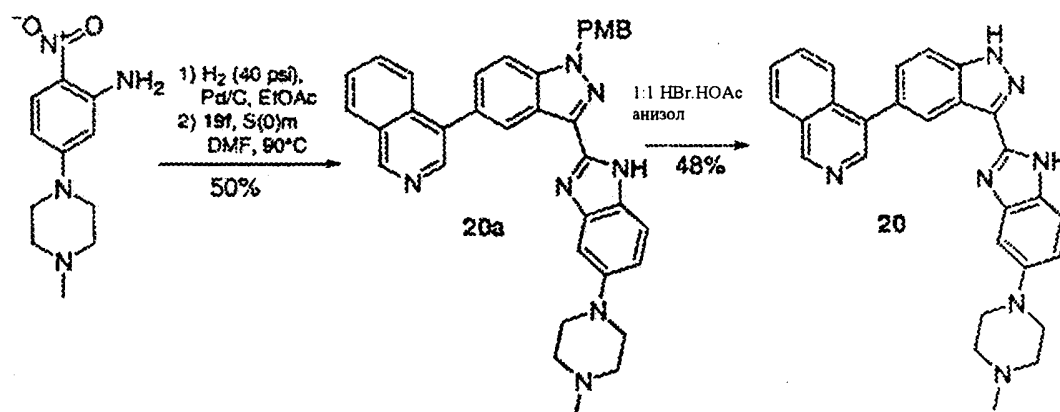
(h) Междинно съединение 19h: 4-[3-(4-Хлоро-1H-бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Алдехидът 19f (405.6 mg, 1.03 mmol) и диаминът 19g (147 mg, 1.03 mmol) бяха кондензирани в присъствието на елементна сяра (50 mg, 1.55 mmol) аналогично на синтеза на междинното съединение 7c', което даде междинното съединение 19h (275.5 mg, 52 %) като бледожълто твърдо вещество: $R_f = 0.12$ (50 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3.74 (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (m, 2H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.76 (m, 3H), 8.04 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.26 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.5$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 13.41 (s, 1H).

(i) Пример 19: 4-[3-(4-Хлоро-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Към разтвор на 19h (121.6 mg, 0.236 mmol) в трифлуорооцетна киселина (3.0 mL) бе прибавена концентрирана сярна киселина (0.3 mL) и сместа бе разбърквана при стайна температура 19 часа. Сместа след това бе разредена с вода (50 mL), обработена с концентриран воден амониев хидроксид до $\text{pH} = 8$ и екстрахирана с етилацетат (3 x 50 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография до получаване на 19 (41.5 mg, 44 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.40$ (75 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 7.22 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 8.7$), 7.79 (m, 4H), 8.27 (d, 1H, $J = 7.5$), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 13.39 и 13.56 (2s, 1H заедно), 13.94 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClN}_5 \cdot 1.2 \text{CH}_3\text{OH}$) C, H, Cl, N.

Пример 20: 4-{3-[5-(4-Метил-пиперазин-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-1H-индазол-5-ил}-изохинолин



(a) Междинно съединение 20a: 4-{1-(4-Метокси-бензил)-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-1H-индазол-5-ил}-изохинолин

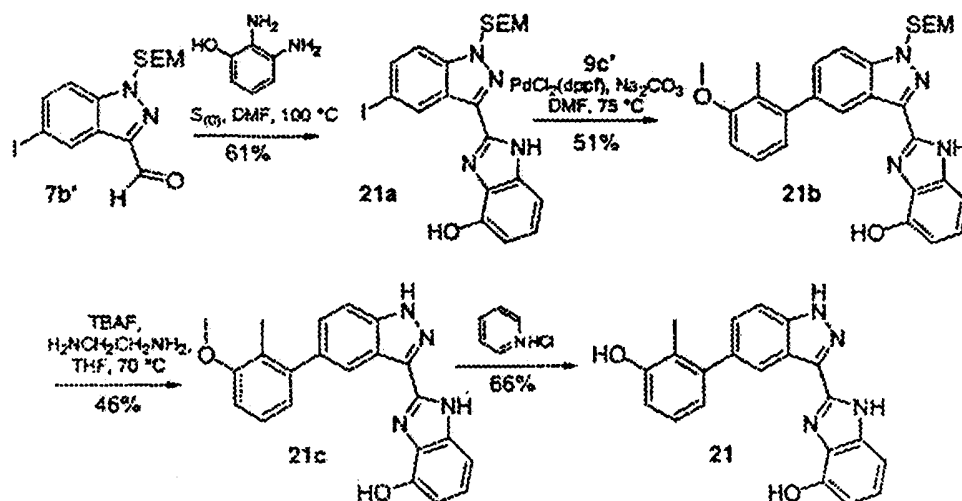
Суспензия от 5-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-фениламин (513.0 mg, 2.17 mmol) [виж Kim, Jung Sun; et al.; *J. Med. Chem.*; 39; 992 (1996) за синтеза на това съединение] и 10 % паладий върху въглен (200.8 mg) в етилацетат (50 mL), бе разклащана под налягане от 40 psi на H₂ за 17 часа. Катализаторът бе отстранен чрез филтруване през тампон от Целит и сместа концентрирана до получаване на суров 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензен-1,2-диамин (522 mg) като жълта пяна. Този суров диамин бе прибавен към разтвор от алдехида 19f (853.7 mg, 2.17 mmol) и елементна сяра (83 mg, 2.60 mmol) в безводен диметилформамид (40 mL), и разтворът бе нагриван 6 часа в 80 °C маслена баня. След охлаждане до стайна температура разтворът бе разреден с етилацетат (150 mL) и промит с вода (50 mL) и наситен воден разтвор на натриев хлорид (50 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (1:20:400 концентриран воден NH₄OH:EtOH:CH₂Cl₂), което даде 20a (623 mg, 50 %) като оранжево-кафява пяна: R_f = 0.20 (10 % етанол в дихлорометан); ¹H NMR (DMSO-d₆) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 2.23 (s, 3H), 2.49

(m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.36 и 7.47 (2 d, 3H заедно, $J = 8.3, 8.7$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.77 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 8.25 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.53 (s, 1H), 8.62 и 8.64 (2 s, 1H заедно), 9.39 (s, 1H), 12.78 и 12.83 (2 s, 1H заедно). Анал. ($C_{36}H_{33}N_7O \cdot 0.9 H_2O$) C, H, N.

(b) Пример 20: 4-{3-[5-(4-Метил-пиперазин-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-1H-индазол-5-ил}-изохинолин

Към разтвор на 20а (123.0 mg, 0.212 mmol) в ледена оцетна киселина (2.12 mL) бе прибавен анизол (229.4 mg, 2.12 mmol). Добавена бе концентрирана водна бромоводородна киселина (2.12 mL) и сместа бе нагрявана до кипене под обратен хладник 21 часа. След охлаждане, реакционният разтвор бе прибавен на капки към бързо разбърквана смес от дихлорометан (50 mL), тетраhydroфуран (20 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (30 mL). Слоевете бяха сепарирани и органичният слой бе промит с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (20 mL), последван от вода (20 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (1:20:100 концентриран воден NH_4OH : EtOH: CH_2Cl_2), което даде слабо онечистен 20 (76.0 mg, 78 %) като червена пяна. По-нататъшно пречистване чрез утаяване от дихлорометан/хексани даде чист 20 (47.1 mg, 48 %) като розово твърдо вещество: $R_f = 0.20$ (1:20:50 концентриран воден NH_4OH : EtOH: CH_2Cl_2); 1H NMR ($DMSO-d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 2.23 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 6.91 (m, 2H), 7.35 и 7.47 (2 d, 1H заедно, $J = 9.0, 8.9$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.80 (m, 4H), 8.26 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.59 и 8.62 (2 s, 1H заедно), 9.39 (s, 1H), 12.74 и 12.79 (2 s, 1H заедно), 13.73 и 13.76 (2 s, 1H заедно). Анал. ($C_{28}H_{25}N_7 \cdot 0.7 H_2O$) C, H, N.

Пример 21: 2-[5-(3-Хидрокси-2-метил-фенил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ол



(a) Междинно съединение 21a: 2-[5-Йодо-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ол

Алдехидът **7b'** (2.66 g, 6.62 mmol) и 2,3-диаминофенол (наличен от Aldrich Chemicals) (822 mg, 6.62 mmol) бяха кондензирани в присъствието на елементна сяра аналогично на синтеза на междинно съединение **7c'**, което даде **21a** (2.04 g, 61 %) като жълто твърдо вещество: $R_f = 0.15$ (25 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ -0.13 (s, 9H), 0.82 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.59 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 5.85 (s, 2H), 6.59 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.01 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 8.90 и 9.04 (2 s, 1H заедно), 9.49 и 9.74 (2 s, 1H заедно), 12.69 и 12.96 (2 s, 1H заедно). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{IN}_4\text{O}_2\text{Si}$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 21b: 2-[5-(3-Метокси-2-метил-фенил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ол

Борен естер **9c'** (250 mg, 1.01 mmol) и йодид **21a** (510.6 mg, 1.01 mmol) бяха свързани чрез процедура, аналогична на синтеза на междинно съединение **9d'**, което даде **21b** (256.7 mg, 51 %) като жълта пена: $R_f = 0.22$ (30 % етилацетат в хексани, съвместни петна с **21a**); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$)

[Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ -0.11 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.06 (s, 3H), 3.64 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 3.85 (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.55 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.1$ Hz), 6.96 (m, 4H), 7.26 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.40 и 8.55 (2 s, 1H заедно), 9.45 и 9.61 (2 s, 1H заедно), 12.62 и 12.91 (2 s, 1H заедно). Анал. ($C_{26}H_{32}N_4O_3Si \cdot 0.4 H_2O$) C, H, N.

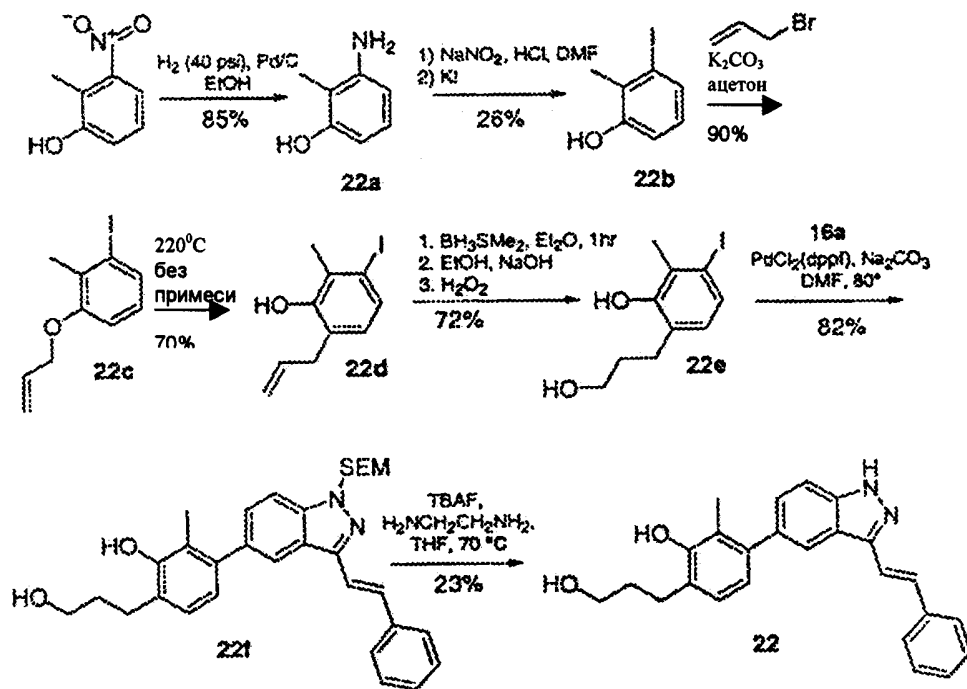
(c) Междинно съединение 21 c: 2-[5-(3-Метокси-2-метил-фенил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ол

По начин, аналогичен на пример 3, обработването на 21b (174.5 mg, 0.349 mmol) с тетрабутиламониев флуорид даде 21c (59.8 mg, 46 %) като мръснобяло твърдо вещество: $R_f = 0.26$ (5 % метанол в дихлорометан); 1H NMR ($DMSO-d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 2.07 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.53 и 6.62 (2 d, 1H заедно, $J = 7.4, 7.7$ Hz), 6.96 (m, 4H), 7.26 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.35 и 8.49 (2 s, 1H заедно), 9.45 и 9.55 (2 s, 1H заедно), 12.53 и 12.78 (2 s, 1H заедно), 13.57 и 13.62 (2 s, 1H заедно). HRMS изчислено за $C_{22}H_{19}N_4O_2$ 371.1508 (MH^+), намерено 371.1523.

(d) Пример 21: 2-[5-(3-Хидрокси-2-метил-фенил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ол

Чрез процедура, аналогична на синтеза на фенола 8', обработването на 21c (45.9 mg, 0.124 mmol) с пиридин хидрохлорид даде 21 (29.0 mg, 66 %) като жълтокафяв прах $R_f = 0.28$ (10 % метанол в дихлорометан); 1H NMR ($DMSO-d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 2.04 (s, 3H), 6.54 и 6.62 (dd и d, 1H заедно, $J = 7.2, 1.3$ и 7.7 Hz), 6.75 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz) 7.01 (m, 3H), 7.37 и 7.38 (dd и dd, 1H заедно, $J = 8.5, 1.5$ Hz за всеки), 7.65 и 7.66 (2 d, 1H заедно, $J = 8.7$ Hz за всеки), 8.35 и 8.48 (2 s, 1H заедно), 9.38 и 9.39 (2 s, 1H заедно), 9.46 и 9.56 (2 s, 1H заедно), 12.52 и 12.77 (2 s, 1H заедно), 13.55 и 13.60 (2 s, 1H заедно). HRMS изчислено за $C_{21}H_{17}N_4O_2$ 357.1351 (MH^+), намерено 357.1360. Анал. ($C_{21}H_{16}N_4O_2 \cdot 0.8 CH_3OH$) C, H, N.

Пример 22: 6-(3-Хидрокси-пропил)-2-метил-3-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-фенол



(a) Междинно съединение 22a: 3-Амино-2-метил-фенол

Суспензия от 2-метил-3-нитро-фенол (Aldrich Chemicals) (29.8 g, 194.6 mmol) и 10 % палатий върху въглен (3.01 g) в етанол (350 mL) бе разклащана 3.5 часа при водородно налягане от 40 psi. След филтруване през тампон от Целит, разтворът бе концентриран и пречистен чрез силикагелната хроматография (50 % етилацетат в хексани) до получаване на анилина **22a** (20.32 g, 85 %) като безцветно твърдо вещество: $R_f = 0.50$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.87 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.08 (dd, 2H, $J = 7.9, 10.5$ Hz), 6.64 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.76 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 22b: 3-Йодо-2-метил-фенол

3-Амино-2-метил-фенол **22a** (18.35 g, 149 mmol) бе диазотиран съгласно метода на DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., *J. Med. Chem.*, 17, 762 (1974)]. След колонна хроматография (10 - 50 % етилацетат в хексани), арил йодидът **22b** (9.06 g, 26 %) бе изолиран като оранжево твърдо вещество. По-нататъшното пречистване

чрез прекристализация от хексани даде 5.63 g бледооранжеви иглести кристали: $R_f = 0.35$ (20 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.22 (s, 3H), 6.80 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 9.75 (s, 1H).

(c) Междинно съединение 22c: 1-Алилокси-3-йодо-2-метил-бензен

Към разтвор на 3-йодо-2-метилфенол (2.026g, 8.66 mmol) в ацетон (18 mL) бе прибавен алилбромид (1.57 g, 13.0 mmol). Разтворът бе нагриван при кипене под обратен хладник 2 часа, после охладен до стайна температура, разреден с етилацетат (50 mL) и подкислен с 1 N водна солна киселина до получаване на воден разтвор с $\text{pH} = 2$. Слоеве бяха сепарирани и водният слой екстрахиран с етилацетат (2 x 10 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография (5 % етилацетат в хексани) до получаване на алиловия етер **22c** (2.1353 g, 90 %) като жълто масло: $R_f = 0.60$ (20 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H), 4.53 (d от t, 2H, $J = 5.1, 1.5$ Hz), 5.28 (d от q, 1H, $J = 10.6, 1.5$ Hz), 5.42 (d от q, 1H, $J = 17.3, 1.5$ Hz), 6.05 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.9$ Hz).

(d) Междинно съединение 22d: 6-Алил-3-йодо-2-метил-фенол

Междинното съединение **22c** (1.0954 g, 3.996 mmol) бе нагривано 2 часа в запечатана епруветка в 200 °C маслена баня. След охлаждане и колонна хроматография бе получен фенолът **22d** (767.2 mg, 70 %) като кехлибарено масло: $R_f = 0.31$ (10 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.30 (s, 3H), 3.28 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 5.02 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 6.66 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.63 (s, 1H).

(e) Междинно съединение 22e: 6-(3-Хидрокси-пропил)-3-йодо-2-метил-фенол

Боран-диметилсулфиден комплекс (0.159 mL, 1.68 mmol боран) бе прибавен на капки към замразен разтвор (0 °C) от междинното съединение **22d** (459.8 mg, 1.677 mmol) в сух етер (5.0 mL). Студената баня бе отстранена и разбъркването продължено 1 час. Добавен бе абсолютен етанол (2.5 mL), последван от воден разтвор на натриев хидроксид (2.5 N,

3.35 mL). Сместа бе охладена повторно до 0 °C и бе прибавен водороден пероксид (30 тегл.% в H₂O, 0.27 mL). След 15 min разбъркване при 0 °C, студената баня бе отстранена и сместа бе оставена да се затопли до стайна температура в продължение на 1 час. Разтворът бе разпределен между етер (50 mL) и 1 N водна солна киселина (крайно pH ~2-3 на водния разтвор). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван и концентриран до оранжево масло. Пречистването със силикагелна хроматография даде алкохола **22e** (353.1 mg, 72 %) като жълто масло R_f = 0.11 (20 % етилацетат/хексани); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.64 (квинтет, 2H, J = 7.0 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.54 (t, 2H, J = 7.5 Hz) 3.39 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 4.54, (br s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.58 (s, 1H).

(f) Междинно съединение 22f: 6-(3-Хидрокси-пропил)-2-метил-3-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-фенол

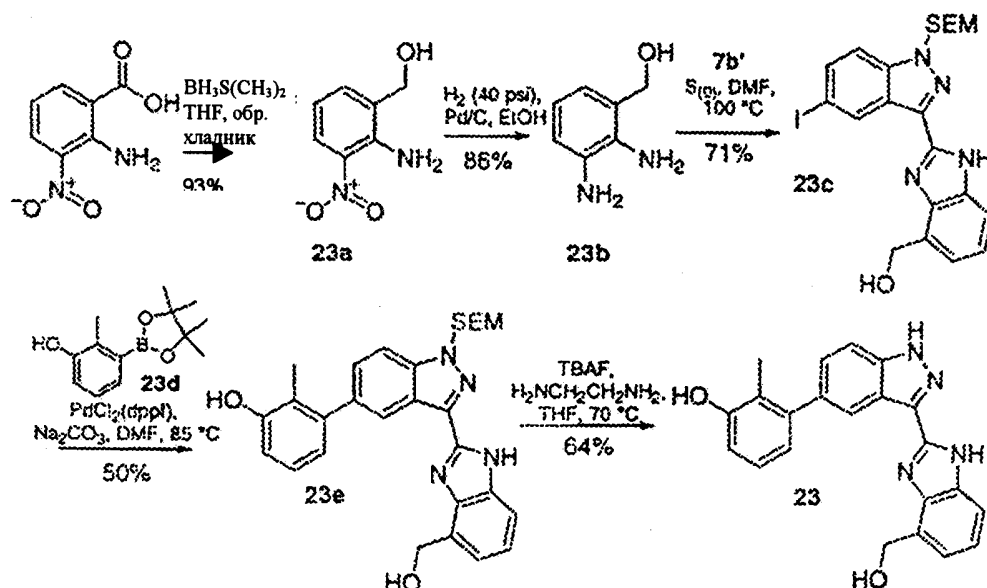
Воден разтвор на натриев карбонат (2 M, 1.79 mL) бе добавен към дегазиран разтвор на борния естер **16a** (534.1 mg, 1.12 mmol), арил йодидът **22e** (209.1 mg, 0.716 mmol) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен дихлоропаладий(II) (29 mg, 0.036 mmol) в DMP (3.2 mL). Сместа бе нагрявана 1.5 часа в 80 °C маслена баня, после охладена и разпределена между етилацетат (50 mL) и вода (10 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван и концентриран. Пречистването със силикагелна хроматография (20 до 50 % етилацетат в хексани) даде **22f** (301.9 mg, 82 %) като жълта пяна: R_f = 0.07 (20 % етилацетат/хексани); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.09 (s, 9H), 0.83 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 1.73 (квинтет, 2H, J = 7.5 Hz), 2.09 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J = 7.5 Hz). 3.46 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.58 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 5.78 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.9 Hz). 7.27 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H). Анал. (C₃₁H₃₈N₂O₃Si•0.5 CH₂CL₂) C, H, N.

(g) Междинно съединение 22: 6-(3-Хидрокси-пропил)-2-метил-3-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-фенол

Съединението **22** бе получено подобно на това от пример 3, като

обработването на междинното съединение **22f** (202.9 mg, 0.394 mmol) с тетрабутиламониев флуорид даде **22** (34.3 mg, 23 %) като бял прах: $R_f = 0.19$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.72 (квинтет, 2H, $J = 7.4$ Hz) 2.10 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.45 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.59 (br s, 1H), 6.74 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (m, 4H), 7.45 (m, 5H), 8.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 13.18 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 23: 3-[3-(4-Хидроксиметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2-метил-фенол



(a) Междинно съединение **23a**: (2-Амино-3-нитро-фенил)-метанол
3-Нитроантранилова киселина [виж Chapman, E. and Stephen, H. *J. Chem. Soc.*, **127**, 1791, (1925) за синтеза на този реагент] (5.00 g, 27.45 mmol) бе редуцирана с боран-диметилсулфиден комплекс съгласно метода на Mikelson, et al. [Mickelson, John W.; et al. *J. Med. Chem.*; **39**; 4654 (1996)], което даде бензиловия алкохол **23a** (4.27 g, 93 %) като оранжево кристално вещество: $R_f = 0.22$ (75 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.50 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 5.43 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J = 8.7, 7.2$ Hz), 7.10 (br s, 2H), 7.47 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.94 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.5$ Hz). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

(b) Междинно съединение **23b**: (2,3-Диамино-фенил)-метанол

По начин аналогичен на синтеза на 9a', междинното съединение 23a (3.16 g, 18.8 mmol) бе хидрирано в етанол (300 mL) до получаване на 23b (2.23g, 86 %) като жълто-кафяво твърдо вещество. По-нататъшно пречистване чрез прекристализация от етанол даде 23b (1.04 g, 40 %) като жълти иглести кристали: $R_f = 0.17$ (75 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 4.36 (br s, 6H), 4.90 (br s, 1H), 6.42 (m, 3H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Междинно съединение 23c: {2-[5-Йодо-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ил}-метанол

Съединението 23c бе получено подобно на синтеза на 7c'. Кондензацията на диамина 23b (587.3 mg, 4.25 mmol) с алдехида 7b' (1.71 g, 4.25 mmol) в присъствието на елементна сяра, даде 23c (1.57 g, 71 %) като жълто твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ -0.13 (s, 9H), 0.82 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 3.58 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 4.87 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.39 и 7.67 (m и br s, 1H заедно), 7.75 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.83(dd, 1H, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 8.95 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz), 12.97 и 13.13 (2 s, 1H заедно). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_2\text{Si}$) C, H, I, N.

(d) Междинно съединение 23d: 2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-фенол

Със синтезен метод аналогичен на синтеза на 9c', йодидът 22b (1.21 g, 5.17 mmol) бе превърнат в борен естер 23d (1.15 g, 95 %), бяло кристално вещество: $R_f = 0.18$ (10 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (s, 12H), 2.46 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz), 7.08 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.1$ Hz). Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BO}_3 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$) C, H.

(e) Междинно съединение 23e: 3-[3-(4-Хидроксиметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-2-метил-фенол

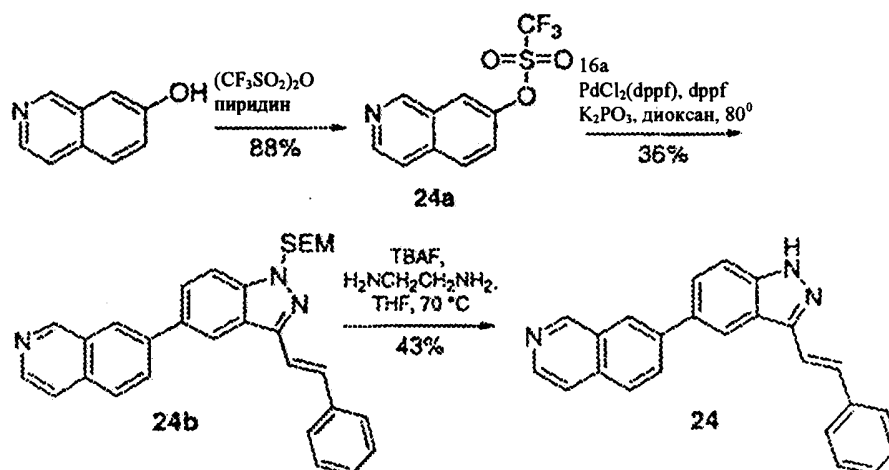
Съединението 23e бе получено подобно на синтеза на 9d'. Йодидът 23c (276.3 mg, 0.514 mmol) и борният естер 23d (300 mg, 1.28 mmol) бяха свързани до получаване на 23e (128.2 mg, 50 %) като жълто твърдо

вещество: $R_f = 0.16$ (40% етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ -0.11 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 2.03 и 2.07 (2 s, 3H заедно), 3.63 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 4.87 и 4.97 (2 d, 2H заедно, $J = 5.8$ и 5.5 Hz), 5.11 и 5.25 (2 t, 1H заедно, $J = 5.6$ и 6.1 Hz), 5.92 и 5.93 (2 s, 2H заедно), 6.76 (dd, 1H, $J = 7.5, 3.4$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (m, 3H), 7.39 и 7.60 (dd и d, 1H заедно, $J = 6.8, 2.1$ и 7.9 Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.44 и 8.47 (2 s, 1H заедно), 9.46 и 9.48 (2 s, 1H заедно), 12.91 и 13.09 (2 s, 1H заедно). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}\cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(f) Пример 23: 3-[3-(4-Хидроксиметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2-метил-фенол

Съединението **23** бе получено подобно на това от пример 3. Обработването на **23e** (130.7 mg, 0.261 mmol) с тетрабутиламониев флуорид даде **23** (61.6 mg, 64 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.22$ (70 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 2.04 и 2.07 (2 s, 3H заедно), 4.86 и 4.97 (2 d, 2H заедно, $J = 6.0$ и 5.7 Hz), 5.10 и 5.23 (2 t, 1H заедно, $J = 5.6$ и 6.0 Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (m, 3H), 7.37 и 7.58 (dd и d, 1H заедно, $J = 7.2, 1.9$ и 7.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.39 и 8.42 (2 s, 1H заедно), 9.43 и 9.45 (2 s, 1H заедно), 12.81 и 12.96 (2 s, 1H заедно), 13.65 и 13.70 (2 s, 1H заедно). Анал. ($\text{C}_{224}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\cdot 1.0 \text{CH}_3\text{OH}$) C, H, N.

Пример 24: 7-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин



(a) Междинно съединение 24a: Изохинолин-7-илов естер на 1,1,1-трифлуоро-метансулфонова киселина

Трифлуорометансулфов анхидрид (4.54 g, 16.10 mmol) бе прибавен на капки към замразена ($0^\circ C$) смес от 7-хидроксиизохинолин (1.9477 g, 13.24 mmol, Lancaster Chemicals) в пиридин (14 mL). Разбъркването бе продължено 1 час при $0^\circ C$, после при стайна температура за 24 часа. Разтворът бе разпределен между дихлорометан и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (50 % етилацетат в хексани) до получаване на трифлата 24a (3.27 g, 88 %) като бледожълто масло: $R_f = 0.23$ (50 % етилацетат/хексани); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.72 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 9.39 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 118.33 (q, $J = 320$ Hz), 119.35, 119.99, 124.17, 128.03, 129.9, 134.31, 144.09, 147.02, 152.46. Анал. ($C_{10}H_6F_3NO_3S \cdot 0.1 H_2O$) C, H, N, S.

(b) Междинно съединение 24b: 7-[3-((E)-Стирил)-1-(2-триметил-силанил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Изохинолиновият трифлат 24a (150 mg, 0.540 mmol) бе прибавен към дегазиран разтвор на борния естер 16a (282.9 mg, 0.594 mmol),

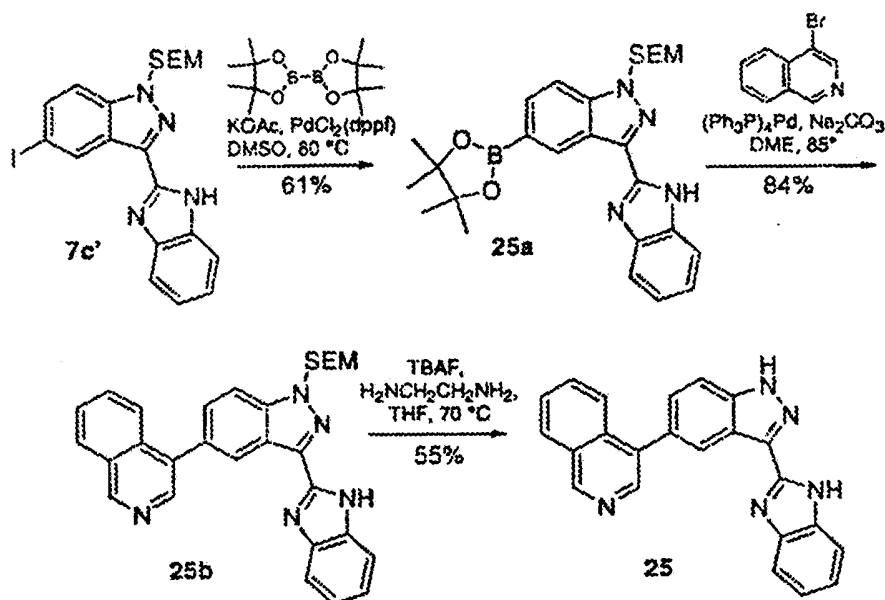
прахообразен калиев фосфат (344 mg, 1.62 mmol), 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен дихлоропаладий(II) (13 mg, 0.016 mmol) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен (9 mg, 0.016 mmol) в 1,4-диоксан (10 mL). Сместа бе нагрявана 6 часа в 80 °C маслена баня, после охладена и разпределена между етилацетат (50 mL) и наситен воден разтвор на натриев хлорид (25 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван и концентриран. Пречистването със силикагелна хроматография (10 до 75 % етилацетат в хексани) даде **24b** (92.7 mg, 36 %) като флуоресциращо розов гел: $R_f = 0.06$ (20 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.04 (s, 9H), 0.94 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.79 (s, 2H), 7.30 - 8.09 (m, 14H), 8.26 (d, 2H, $J = 12.9$ Hz).

(c) Пример 24: 7-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Подобно на пример 3, обработването на междинното съединение **24b** (86 mg, 0.18 mmol) с тетрабутиламониев флуорид даде **24** (27.2 mg, 43 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.11$ (70 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.41 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.66 (m, 5H), 7.88 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 8.51 (m, 3H), 9.41 (s, 1H), 13.28 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 0.6 \text{CH}_2\text{OH}$) C, H, N.

Пример 25: 4-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-

ИЗОХИНОЛИН



(a) Междинно съединение 25а: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетрамтил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Чрез процедура, аналогична на синтеза на борния естер 19е, йодидът 7с' (2.36 г, 4.81 mmol) бе превърнат в борния естер 25а (1.43 г, 61 %): бяло, кристално вещество: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ -0.13 (s, 9H), 0.82 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.35 (s, 12H), 3.59 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 5.89 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (m, 3H), 8.95 (s, 1H), 13.15 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BN}_4\text{O}_3\text{Si}$) C, H, N.

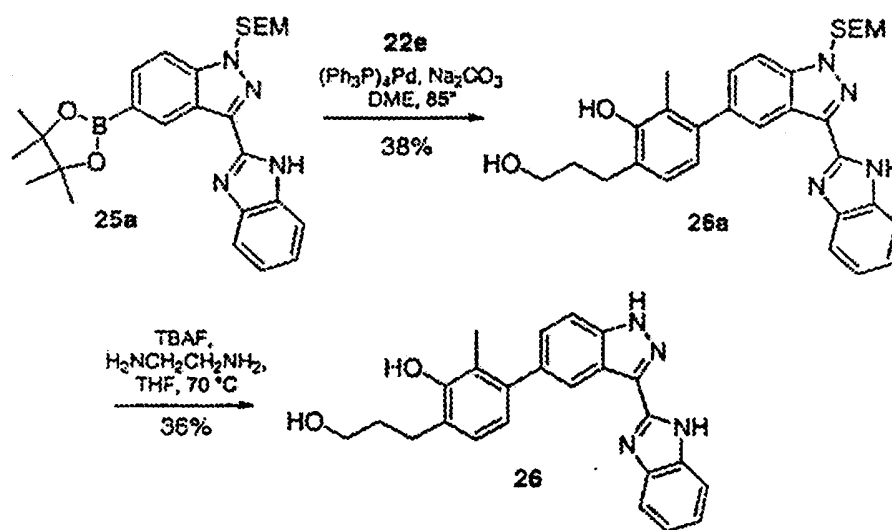
(b) Междинно съединение 25b: 4-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Чрез процедура, аналогична на синтеза на 19f, 4-бромоизохинолин (238 mg, 1.14 mmol) бе свързан с борния естер 25а (280.4 mg, 0.572 mmol) до получаване на 25b (237.5 mg, 84 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.20$ (50 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ -0.07 (s, 9H), 0.86 (m, 2H), 3.67 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 5.98 (s, 2H), 7.20 (br m, 2H), 7.55 (br m, 1H), 7.65 (br m, 1H), 7.71 (m, 4H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.27 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.7$ Hz), 8.56 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 9.41 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

(с) Пример 25: 4-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин

Съединението 25 бе получено подобно на това от пример 3. Междинното съединение 25b (152.4 mg, 0.310 mmol) бе обработено с тетрабутиламониев флуорид до получаване на 25 (61.9 mg, 55 %) като бяла пяна: $R_f = 0.16$ (70 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.18 (br m, 2H), 7.56 (br m, 2H), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 7.81 (m, 4H), 8.27 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 13.05 (brs, 1H), 13.84 (s, 1H).

Пример 26: 3-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-6-(3-хидрокси-пропил)-2-метил-фенол



(a) Междинно съединение 26a: 3-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1*H*-индазол-5-ил]-6-(3-хидрокси-пропил)-2-метил-фенол

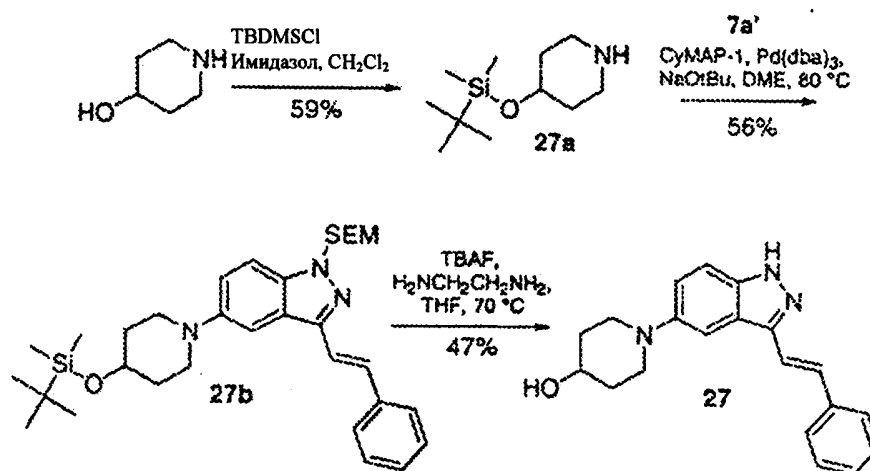
Чрез процедура, аналогична на синтеза на 25b, борният естер 25a (303 mg, 0.618 mmol) бе свързан с йодида 22e (180.5 mg, 0.618 mmol), което даде 26a (124.4 mg, 38 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.30$ (50 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ -0.11 (s, 9H), 0.85 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 1.74 (квинтет, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.08 (s, 3H), 2.66 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 3.47 (q, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 4.60 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 5.91 (s, 2H),

6.75 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.20 (квинтет, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.33 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 13.11 (s, 1H). Анал. ($C_{30}H_{36}N_4O_3Si \cdot 0.6$ етилацетат) C, H, N.

(b) Пример 26: 3-[3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(3-хидрокси-пропил)-2-метил-фенол

Чрез процедура, аналогична на синтеза на пример 3, отстраняването на защитата на **26a** (99.4 mg, 0.188 mmol) с тетрабутиламониев флуорид даде **26** (26.9 mg, 36 %) като бяло твърдо вещество: $R_f = 0.19$ (70 % етилацетат в хексани); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.74 (квинтет, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.08 (s, 3H), 2.66 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.47 (q, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.59 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.19 (квинтет, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.67 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.96 (s, 1H), 13.66 (s, 1H). Анал. ($C_{24}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.4$ етил-ацетат) C, H, N.

Пример 27: 1-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-пиперидин-4-ол



(a) Междинно съединение 27a: 4-(трет.-Бутил-диметил-силанилокси)-пиперидин

Имидазол (4.18 g, 61.4 mmol), 4-хидроксипиперидин (2.07 g, 20.46 mmol) и трет.-бутилдиметилсиллилхлорид (4.63 g, 30.7 mmol) бяха разтворени в дихлорометан (50 mL) и разбърквани 4 часа при 23 °C. Сместа

след това бе промита с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (3 x 50 mL) и вода (50 mL), изсушена над магнезиев сулфат, филтрувана и концентрирана под висок вакуум до получаване на **27a** (2.60 g, 59 %) като жълто масло, което кристализира при стоене: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.46 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.09 (m, 3H), 3.77 (септет, 1H, $J = 3.9$ Hz). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi}\cdot 0.2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 27b: 5-{4-[(Диметил-етил)-диметил-силанилокси]-пиперидин-1-ил}-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

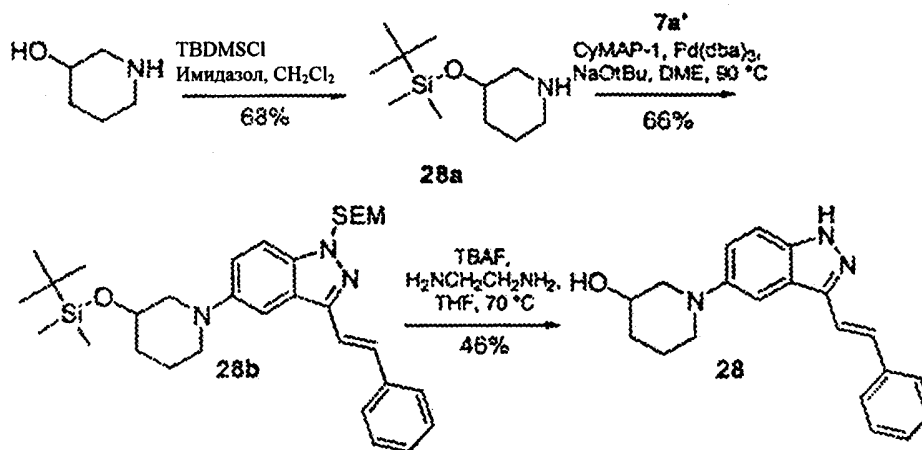
Натриев трет.-бутоксид (163 mg, 1.70 mmol), трис(добензилиден-ацетон)-дипаладий(0) (26 mg, 0.03 mmol) и CyMAP-1 (виж Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.* 120, 9722 (1998) за структурата на този лиганд) (33 mg, 0.085 mmol), бяха прибавени към дегазиран разтвор на **27a** (241.1 mg, 1.12 mmol) и йодида **7a'** (269.3 mg, 0.565 mmol) в етиленгликол диметил етер (DME, 2.0 mL). Сместа бе нагрявана 17 часа в 80 °C маслена баня. След охлаждане до стайна температура, сместа бе разрежена с етилацетат (50 mL) и филтрувана до отстраняване на черната утайка. Филтратът бе промит с вода (10 mL) и наситен воден разтвор на натриев хлорид (10 mL), изсушен над магнезиев сулфат, филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (10 до 50 % етилацетат в хексани) до получаване на **27b** (177.7 mg, 56 %) като оранжево масло: $R_f = 0.28$ (20 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.06 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.90 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.58 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.92 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.61 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz).

(c) Пример 27: 1-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-пиперидин-4-ол

Чрез процедура, аналогична на синтеза на пример 3, обработването на междинното съединение **27b** (121.4 mg, 0.22 mmol) с тетрабутиламониев флуорид даде **27** (33.1 mg, 47 %) като жълта пяна: $R_f = 0.15$ (70 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.55 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.22 (m, 2H), 7.37 (m,

5H), 7.55 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 12.89 (s, 1H). Анал. ($C_{20}H_{21}N_3O \cdot 0.4 H_2O \cdot 0.4$ етилацетат) C, H, N.

Пример 28: 1-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-пиперидин-3-ол



(a) Междинно съединение 28a: 3-(*трет.*-Бутил-диметил-силанилокси)-пиперидин

Чрез процедура, аналогична на синтеза на 27a, 3-хидроксипиперидин хидрохлорид (2.76 g, 20.06 mmol) бе превърнат в 28a (2.92 g, 68 %), жълто масло, което кристализира при стоене: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.46 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.39 (brs, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H, $J = 12.3, 2.7$ Hz), 3.66 (септет, 1H, $J = 3.6$ Hz). Анал. ($C_{11}H_{25}NOSi \cdot 0.2 CH_2Cl_2$) C, H, N.

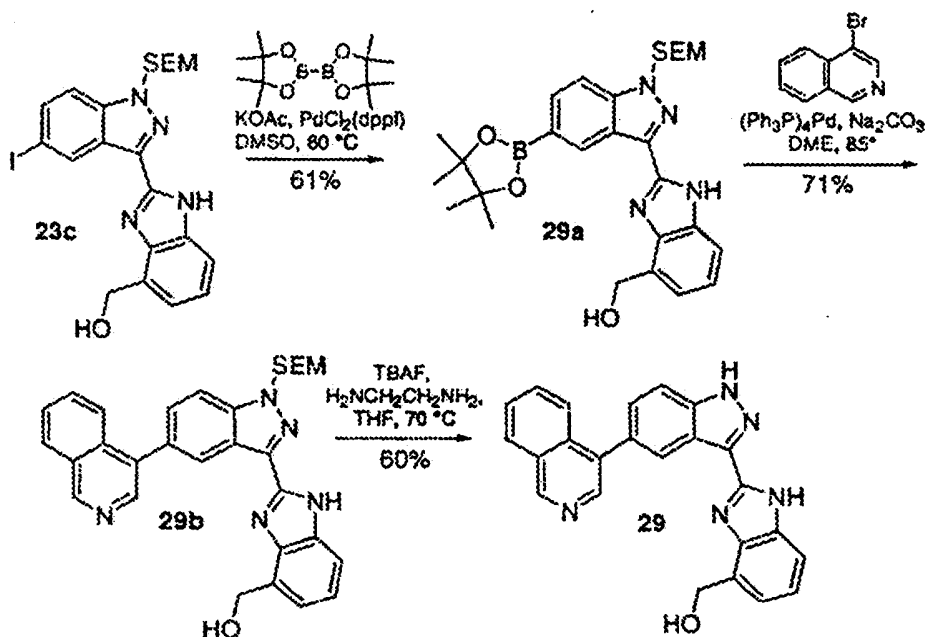
(b) Междинно съединение 28b: 5-{3-[(Диметил-етил)-диметил-силанилокси]-пиперидин-1-ил}-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Съединението 28b бе получено чрез процедура, аналогична на синтеза на 27b. Междинните съединения 7a' (269.3 mg, 0.565 mmol) и 28a (244 mg, 1.13 mmol) бяха използвани за образуване на 28b (212.0 mg, 66 %) като кафяво масло: $R_f = 0.17$ (10 % етилацетат в хексани); 1H NMR ($CDCl_3$) δ -0.05 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 1.44 (m, 1H), 1.65 - 2.05 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.60 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz). Анал. ($C_{32}H_{49}N_3O_2Si_2 \cdot 0.6 H_2O$) C, H, N.

(с) Пример 28: 1-[3-((Е)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-пиперидин-3-ол

Чрез процедура, аналогична на синтеза на пример 3, обработването на междинното съединение **28b** (181.5 mg, 0.322 mmol) с тетрабутил-амониев флуорид даде **28** (47.6 mg, 46 %) като жълта пяна: $R_f = 0.19$ (70 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.34 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.88 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J = 9.0, 1.8$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (m, 5H), 7.63 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 12.97 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 29: [2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-ил]-метанол



(а) Междинно съединение 29а: {2-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]ди-оксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ил}-метанол

Чрез процедура, подобна на синтеза на борния естер **19e**, йодидът **23c** (512.8 mg, 0.985 mmol) бе превърнат в борен естер **29a** (312.0 mg, 61 %), бяла пяна: $R_f = 0.28$ (5 % метанол в дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ -0.13 (s,

9H), 0.83 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.35 (s, 12H), 3.60 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 4.87 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.40 и 7.71 (2 d, 1H заедно, $J = 7.2$ и 7.9 Hz), 7.82 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 12.93 и 13.10 (2 s, 1H заедно). Анал. ($C_{27}H_{37}BN_4O_4Si \cdot 0.5 H_2O$) C, H, N.

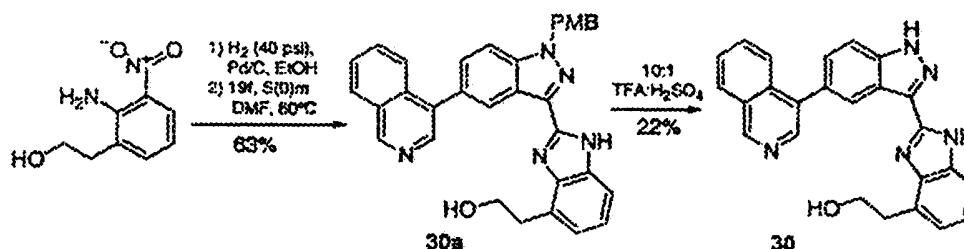
(b) Междинно съединение 29b: {2-[5-Изохинолин-4-ил-1-(2-триметилсиланил-етокси-метил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ил}-метанол

Чрез процедура, подобна на синтеза на 19f, 4-бромоизохинолин (193 mg, 0.927 mmol) бе свързан с борния естер 29a (241.2 mg, 0.463 mmol) до получаване на 29b (171.1 mg, 71 %) като бяла пяна: $R_f = 0.22$ (75 % етилацетат в хексани); 1H NMR ($DMSO-d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ -0.08 (s, 9H), 0.88 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 3.68 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 4.88 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 5.05 и 5.25 (2 br s, 1H заедно), 5.98 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.40 и 7.57 (2m, 1H заедно), 7.77 (m, 4H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.27 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 8.57 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.97 и 13.14 (2 s, 1H заедно). Анал. ($C_{30}H_{31}N_5O_2Si \cdot 0.4 H_2O$) C, H, N.

(c) Пример 29: [2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-ил]-метанол

Съединение 29 бе получено подобно на това от пример 3. Обработването на междинното съединение 29b (129.0 mg, 0.247 mmol) с тетрабутиламониев флуорид даде 29 (58.3 mg, 60 %) като бял прах: 1H NMR ($DMSO-d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 4.88 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 5.03 и 5.23 (2 t, 1H заедно, $J = 5.6$ и 6.2 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.38 и 7.53 (m и d, 1H заедно, $J = 7.4$ Hz за дублета), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.3$ Hz), 7.82 (m, 4H), 8.27 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.63 и 8.66 (2 s, 1H заедно), 9.40 (s, 1H), 12.87 и 13.02 (2 s, 1H заедно), 13.81 и 13.86 (2 s, 1H заедно). Анал. ($C_{24}H_{17}N_5O \cdot 0.4 H_2O \cdot 0.3 CH_2Cl_2$) C, H, N.

Пример 30: 2-[2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-ил]-етанол



(a) Междинно съединение 30а: 2-[2-[5-Изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ил]-етанол

Суспензия от 10 % паладий върху въглен (66 mg) и 2-(2-амино-3-нитрофенил)етанол [виж Seno, Kaoru; Hagishita, Sanji; Sato, Tomohiro; Kuriyama, Kaoru; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; 2012 (1984) за синтеза на този реагент] (531.5 mg, 2.92 mmol) в абсолютен етанол (50 mL), бе разклацана под налягане от 40 psi водород 3 часа. След филтруване и концентриране, бе получен суров 2-(2,3-диаминофенил)етанол (474.4 mg) като червено масло, което кристализира при стоене: $R_f = 0.08$ (75 % етилацетат в хексани); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.58 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.53 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.32 (br s, 5H), 6.29 (m, 2H), 6.40 (dd, 1H, $J = 6.9, 2.1$ Hz).

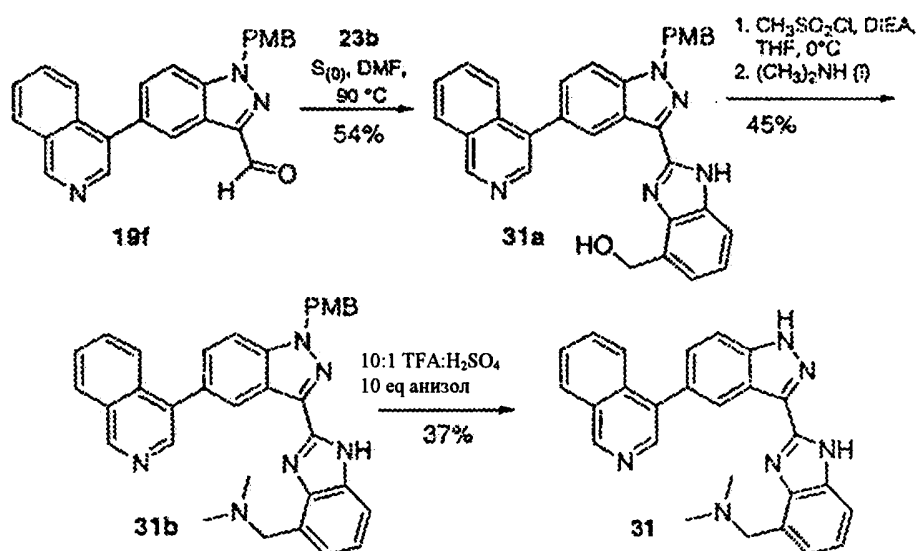
Без допълнително пречистване този суров диамин бе кондензиран с алдехида 19f (1.10 g, 2.81 mmol) в присъствието на сярата, подобно на синтеза на междинно съединение 7c', което даде 30а (930.8 mg, 63 %) като жълта пяна: $R_f = 0.19$ (етилацетат); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 3.10 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.66 и 4.80 (2 br s, 1H заедно), 5.82 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.05 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.65 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.81 (m, 3H), 8.00 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H, $J = 7.2, 2.1$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.96 и 13.02 (2 s, 1H заедно).

(b) Пример 30: 2-[2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-ил]-етанол

Защитата на междинното съединение 30а (169.1 mg, 0.322 mmol) бе

отстранена със синтезен метод, аналогичен на този от пример 19, което даде 30 (28.2 mg, 22 %) като бял прах $R_f = 0.33$ (етилацетат); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 3.11 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.68 и 4.85 (2 t, 1H заедно, $J = 5.2$ и 5.5 Hz), 7.04 (m, 2H), 7.35 и 7.47 (2 d, 1H заедно, $J = 7.9$ и 7.2 Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.83 (m, 4H), 8.26 (d, 1H, $J = 7.5$), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.97 и 13.01 (2 s, 1H заедно), 13.86 и 13.87 (2 s, 1H заедно). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.4$ етилацетат $\cdot 0.06 \text{S}$) C, H, N.

Пример 31: [2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-диметил-амин



(a) Междинно съединение 31a: {2-[5-Изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ил}-метанол

Чрез синтез, подобен на синтеза на 19h, алдехидът 19f (3.67 g, 9.33 mmol) и диаминът 23b (1.29 g, 9.33 mmol) бяха кондензирани в присъствието на сяра до получаване на 31a (2.60 g, 54 %) като жълто твърдо вещество: $R_f = 0.19$ (75 % етилацетат в хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 3.71 (s, 3H), 4.88 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 5.04 и 5.25 (2 t, 1H заедно, $J = 5.6$ и 6.1 Hz), 5.81 и 5.83 (2 s, 2H заедно), 6.93 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (m, 2H), 7.38 и 7.54 (2 d, 3H заедно, $J = 7.4$ и 7.5 Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.77 (m, 3H), 8.01 (dd, 1H, $J = 8.7, 4.0$

Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.54 и 8.55(2 s, 1H заедно), 8.65 и 8.68 (2 s, 1H заедно), 9.39 (s, 1H), 12.88 и 13.05 (2 s, 1H заедно). Анал. ($C_{32}H_{25}N_5O_2 \cdot 0.3 H_2O$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 31b: {2-[5-Изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-диметил-амин

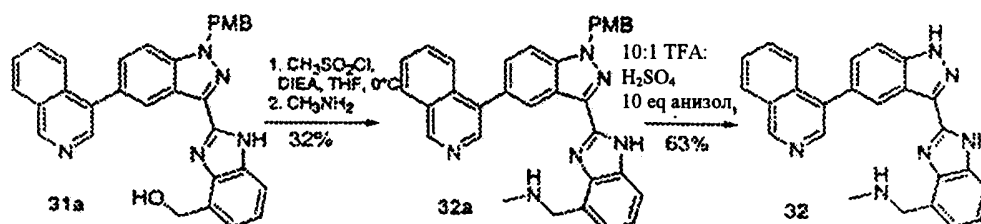
Към разтвор на **31a** (527.5 mg, 1.03 mmol) и диизопропилетиламин (153.3 mg, 1.19 mmol) в тетраhydroфуран (12.0 mL) бе прибавен на капки метансулфонилхлорид (119.3 mg, 1.04 mmol), охладен до 0 °C в ледена баня. След разбъркване 2.5 часа при 0 °C, реакционната колба бе снабдена с кондензатор "студен пръст" охладен със сух лед и в реакционния разтвор бе кондензиран диметиламин - газ, докато обемът бе увеличен с около 5 mL. Разбъркването бе продължено 4 часа при 0 °C, после при стайна температура 15 часа. Сместа бе разпределена между етилацетат (100 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (20 mL). Органичните екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и прекарани през колона (силикагел, 5 до 10 % метанол в дихлорометан), което даде **31b** (250.2 mg, 45 %) като бледожълто твърдо вещество: $R_f = 0.26$ (10 % метанол в дихлорометан); 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.20 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (m, 2H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.77 (квинтет, 2H, $J = 6.4$ Hz), 7.89 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 13.03 (br s, 1H). Анал. ($C_{34}H_{30}N_6O \cdot 1.1 H_2O$) C, H, N.

(c) Пример 31: [2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-диметил-амин

Смес от **31b** (125.7 mg, 0.233 mmol), анизол (252 mg, 2.33 mmol), трифлуорооцетна киселина (2.3 mL) и концентрирана сярна киселина (0.2 mL), бе разбърквана при стайна температура 66 часа, после на капки бе добавена към бързо разбърквана смес от наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (75 mL) и етилацетат (25 mL). Слоевете бяха сепарирани и

водният слой екстрахиран с етилацетат (2 x 50 mL). Обединените органични слоеве бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени чрез силикагелната хроматография (25 до 40 % метанол в дихлорометан) до получаване на 31 (35.8 mg, 37 %) като бял прах: $R_f = 0.09$ (10 % метанол в дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 2.15 и 2.21 (2 br s, 6H заедно), 3.80 (s, 2H), 7.12 (br s, 2H), 7.40 и 7.54 (2 m, 1H заедно), 7.64 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (m, 4H), 8.26 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.63 и 8.73 (2 br s, 1H заедно), 9.39 (s, 1H), 13.02 (br s, 1H), 13.83 (brs, 1H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O} \cdot 1.0 \text{CH}_3\text{OH}$) C, H, N.

Пример 32: [2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-метил-амин



(а) Междинно съединение 32а: {2-[5-изохинолин-4-ил-1-(4-метоксибензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-метил-амин

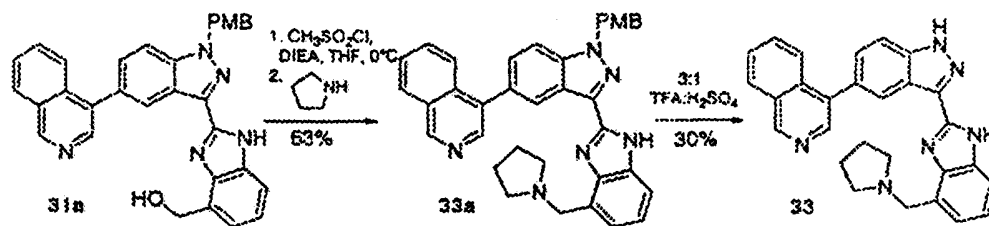
Чрез процедура, подобна на синтеза на 31b, алкохолът 31a (516.6 mg, 1.01 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин 1 час при 0 °C. Вместо кондензиран газ обаче, после бе добавен разтвор на метиламин в тетраhydroфуран (2.0 M, 5.0 mL) и разбъркването бе продължено при стайна температура 15 часа. Екстрактивна обработка и силикагелната хроматография подобна на тази за 31b даде монометилския аналог 32a (170.5 mg, 32 %), като мръснобяло твърдо вещество: $R_f = 0.16$ (1:20:300 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.26 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.46 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.3$ Hz), 7.77 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 8.5$

Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 7.0, 1.8$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.39 (s, 1H). Анал. ($C_{33}H_{28}N_6O \cdot 0.6 H_2O$) C, H, N.

(b) Пример 32: [2-(5-Изохиолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-метил-амин

Отстраняването на защитата чрез процедура, подобна на синтеза на 31, даде 32 (47.5 mg, 63 %) като мръснобяла пяна: $R_f = 0.29$ (1:20:100 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.30 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.15 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 7.47 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.83 (m, 4H), 8.26 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.39 (s, 1H). Анал. ($C_{25}H_{20}N_6 \cdot 1.0 EtOH \cdot 0.2$ хексани) C, H, N.

Пример 33: 4-[3-(4-Пиролидин-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохиолин



(a) Междинно съединение 33а: 4-[1-(4-Метокси-бензил)-3-(4-пиролидин-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохиолин

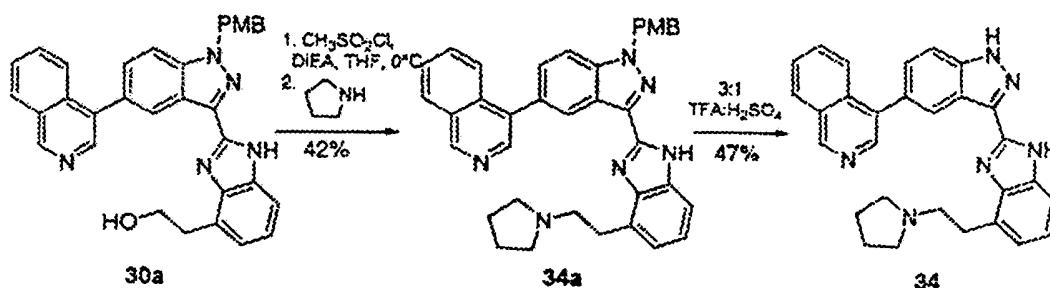
Чрез синтезен метод аналогичен на синтеза на 31b, алкохолът 31a (435.0 mg, 0.850 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин 2 часа при $0^\circ C$. Добавен бе пиролидин (605 mg, 8.5 mmol) и сместа оставена да се затопли до стайна температура в продължение на 20 часа. Екстрактивната обработка и силикагелната хроматография подобно на 31b, даде 33а (303.0 mg, 63 %) като жълта пяна: $R_f = 0.13$ (1:20:400 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.61 (br s, 4H), 2.51 (br s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.45 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.76 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.25

(d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 13.03 (br s, 1H).
 Анал. ($C_{36}H_{32}N_6O \cdot 0,2 CH_2Cl_2$) C, H, N.

(b) Пример 33: 4-[3-(4-Пиролидин-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Разтвор на **33a** (109.2 mg, 0.193 mmol) в 25 % концентрирана сярна киселина/трифлуорооцетна киселина (2.0 mL) бе разбъркван при стайна температура 21 часа, след това прибавен на капки към бързо разбърквана смес от тетраhydroфуран (25 mL) и наситен воден натриев карбонат (25 mL). Добавени бяха етилацетат (25 mL) и вода (15 mL) и слоевете сепарирани. Водният слой бе екстрахиран с етилацетат (3 x 50 mL) и обединените органични фракции изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани и концентрирани. Пречистването със силикагелна хроматография (1:20:100 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан) даде **33** (25.4 mg, 30 %) като бял прах: 1H NMR (CD_3OD) δ 1.77 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 4.12 (s, 2H), 7.24 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz), 7.80 (m, 5H), 8.06 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.29 (s, 1H). Анал. ($C_{28}H_{24}N_6 \cdot 0.9 MeOH$) C, H, N.

Пример 34: 4-{3-[4-(2-Пиролидин-1-ил-етил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-1H-индазол-5-ил}-изохинолин



(a) Междинно съединение 34a: 4-{1-(4-Метокси-бензил)-3-[4-(2-пиролидин-1-ил-етил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-1H-индазол-5-ил}-изохинолин

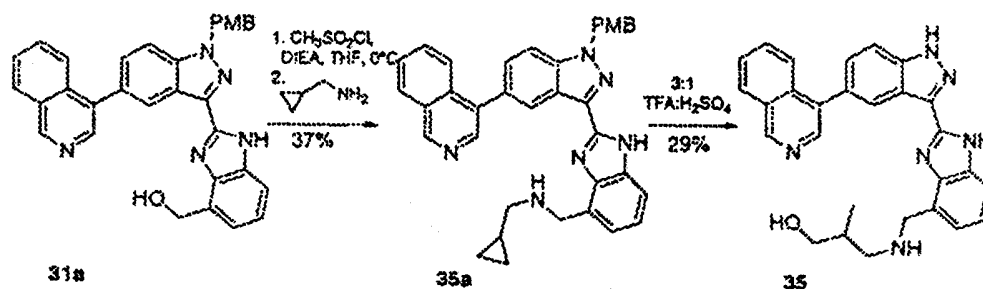
Чрез процедура, подобна на синтеза на **33a**, алкохолът **30a** (441.5 mg, 0.84 mmol) бе превърнат в **34a** (204.6 mg, 42 %), мръсно-бяла пяна: $R_f = 0.08$

(1:20:400 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.38 (br s, 4H), 2.31 (br s, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.08 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.39 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.76 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.53 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H). Анал. ($\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Пример 34: 4-{3-[4-(2-Пирролидин-1-ил-етил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-1H-индазол-5-ил}-изохинолин

Съединението 34 бе получено подобно на това от пример 33. Обработването на 34a (66.2 mg, 0.114 mmol) с 3:1 трифлуороцетна киселина/сярна киселина даде 34 (24.7 mg, 47 %) като бял прах: $R_f = 0.38$ (1:20:100 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.37 (br m, 6H), 2.27 (br m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 6.98 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (br s, 1H), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.82 (m, 4H), 8.26 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.98 (br s, 1H), 13.79 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.7 \text{EtOH}$) C, H, N.

Пример 35: 3-{[2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амино}-2-метил-пропан-1-ол



(a) Междинно съединение 35a: Циклопропилметил-{2-[5-изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-амин

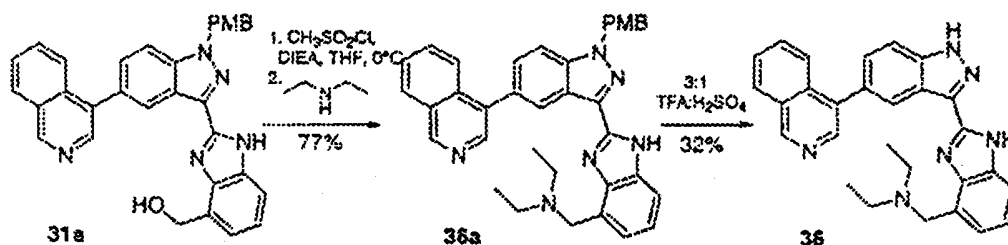
Чрез процедура подобна на синтеза на 31b, алкохолът 31a (512.0 mg, 1.00 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин 1

час при 0 °C. После бе прибавен аминотетилциклопропан (712 mg, 10.0 mmol) и разбъркването бе продължено при стайна температура 15 часа. След екстрактивна обработка и колонна хроматография подобна на тази от 31b, междинно съединение 35a (209.3 mg, 37 %) бе получено като мръснобял прах: $R_f = 0.16$ (1:20:300 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0.24 (br s, 2H), -0.04 (br s, 2H), 0.66 (br s, 1H), 2.30 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.04 (br s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.42 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.76 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 6.8, 1.9$ Hz), 8.53 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Пример 35: 3-[[2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амино]-2-метил-пропан-1-ол

Съединението 35 бе получено подобно на това от пример 33. Обработването на 35a (107.1 mg, 0.19 mmol) с 3:1 трифлуорооцетна киселина/сярна киселина даде аналога с отворен пръстен 35 (25.3 mg, 29 %) като бял прах $R_f = 0.35$ (1:20:100 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 0.67 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.33 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.7$ Hz), 7.79 (m, 3H), 7.99 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.51 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , DEPT) δ 15.0 (CH_3), 35.6 (CH), 50.9 (CH_2), 54.0 (CH_2), 67.4 (CH_2), 111.7 (CH), 123.4 (CH), 124.0 (CH), 124.3 (CH), 125.8 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 130.4 (CH), 132.6 (CH), 142.9 (CH), 152.6 (CH). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.6 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.4$ хексани) C, H, N.

Пример 36: Диетил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин



(а) Междинно съединение 36а: Диетил-{2-[5-изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-амин

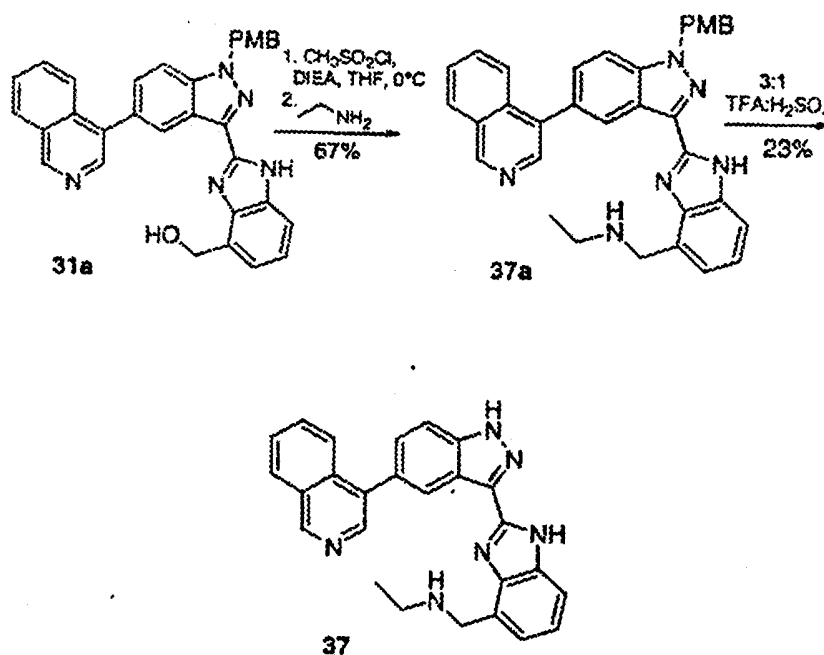
Чрез процедура подобна на 31b, алкохолът 31a (511.4 mg, 1.00 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин за 2.5 часа при 0°C . После бе прибавен диетиламин (731.4 mg, 10.0 mmol) и разбъркването бе продължено при стайна температура за 25 часа. След екстрактивна обработка и колонна хроматография подобно на 31b, междинното съединение 36а (434.6 mg, 77 %) бе получено като жълта пяна: $R_f = 0.22$ (1:20:400 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 0.87 и 1.01 (2 br s, 6H заедно), 2.41 и 2.56 (2 br s, 4H заедно), 3.71 (s, 3H), 3.89 и 3.94 (2 br s, 2H заедно), 5.82 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.9$ Hz), 8.53 (s, 1H), 8.63 и 8.77 (2 br s, 1H заедно), 9.38 (s, 1H), 13.02 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Пример 36: Диетил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин

Подобно на пример 33, обработването на 36а (266.5 mg, 0.47 mmol) с 3:1 трифлуорооцетна киселина/сярна киселина даде 36 (67.5 mg, 32 %) като бял прах. $R_f = 0.30$ (1:20:200 концентриран воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 0.94 (br m, 6H), 2.44 и 2.55 (2 br s, 4H заедно),

3.94 (br s, 2H), 7.14 (br s, 2H), 7.39 и 7.50 (2 br s, 1H заедно), 7.64 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.77 (m, 4H), 8.25 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.63 и 8.74 (2 br s, 1H заедно), 9.39 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 13.81 (s, 1H). Анал. ($C_{28}H_{26}N_6 \cdot 0.5$ EtOH) C, H, N.

Пример 37: Етил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин



(а) Междинно съединение 37а: Етил-{2-[5-изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-амин

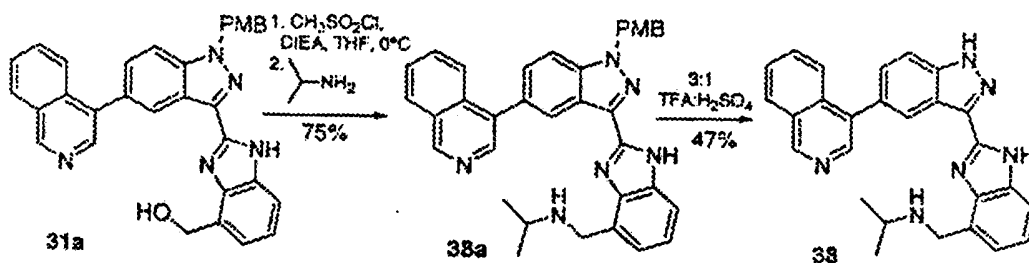
Чрез синтезен метод, подобен на този за 31b, алкохолът 31a (371.5 mg, 0.726 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин при $0^\circ C$ за 2.5 часа. Реакционната колба после бе снабдена с кондензатор "студен пръст" охладен със сух лед и в реакционния разтвор бе кондензиран етиламин - газ, докато обемът бе увеличен с около 5 mL. Разбъркването бе продължено при стайна температура за 15 часа. След екстрактивна обработка и колонна хроматография подобно на 31b, междинното съединение 37а (260.1 mg, 67 %) бе получено като бледожълта пяна: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.84 (br s, 3H), 3.39 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz),

7.44 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.76 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.9$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.39 (s, 1H). Анал. ($C_{34}H_{30}N_6O \cdot 0.7 H_2O$) C, H, N.

(b) Пример 37: Етил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин

Подобно на пример 33, обработването на 37a (123.3 mg, 0.229 mmol) с 3:1 трифлуороцетна киселина/сярна киселина даде 37 (21.8 mg, 23 %) като мръснобял прах 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.84 (br s, 3H), 2.57 (br s, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.7$ Hz), 7.80 (m, 4H), 8.26 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.7$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 13.85 (br s, 1H). Анал. ($C_{26}H_{22}N_6 \cdot 0.6 EtOH \cdot 1.0 CH_2Cl_2$) C, H, N.

Пример 38: Изопропил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин



(a) Междинно съединение 38a: Изопропил-[2-[5-изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин

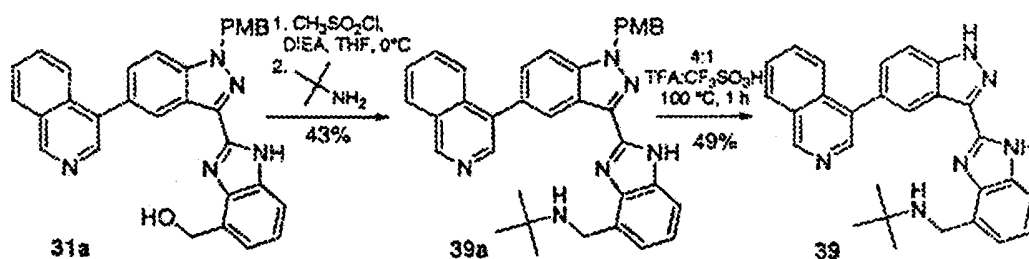
Чрез процедура подобна на 31b, алкохолът 31a (518.0 mg, 1.01 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин при $0^\circ C$ за 2.5 часа. След това бе прибавен изопропиламин (597 mg, 10.1 mmol) и разбъркването бе продължено при стайна температура за 24 часа. След екстрактивна обработка и колонна хроматография подобна на 31b, междинно съединение 38a (417.8 mg, 75 %) бе получено като жълта пяна: 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.77 (br s, 6H), 2.63 (br s, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.02 (br s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.42

(m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.76 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 6.6, 2.1$ Hz), 8.53 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H). Анал. ($C_{35}H_{32}N_6O \cdot 0.7 H_2O$) C, H, N.

(b) Пример 38: Изопропил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензо-имидазол-4-илметил]-амин

Съединението 38 бе получено подобно на това от пример 33. Обработването на 38a (243.3 mg, 0.44 mmol) с 3:1 трифлуороцетна киселина/сярна киселина даде 38 (89.9 mg, 47 %) като мръснобял прах: 1H NMR (CD_3OD) δ 1.03 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz), 2.99 (септет, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.27 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.7$ Hz), 7.81 (m, 3H), 8.01 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.51 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H).

Пример 39: трет.-Бутил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин



(a) Междинно съединение 39a: трет.-Бутил-[2-[5-изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил]-амин

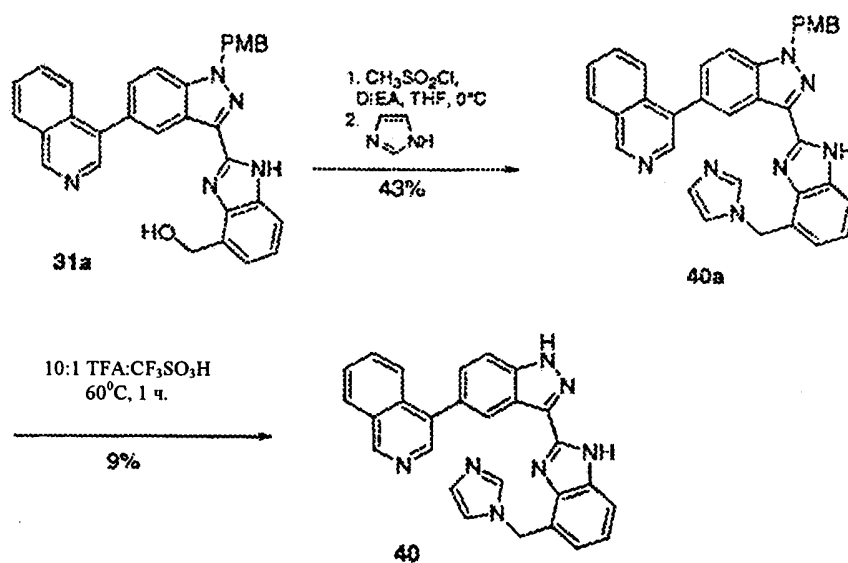
Чрез аналогичен метод на този от 31b, алкохолът 31a (623.2 mg, 1.22 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин при $0^\circ C$ за 1 час. След това бе прибавен трет.-бутиламин (890 mg, 12.2 mmol) и разбъркването бе продължено при стайна температура за 20 часа. След екстрактивна обработка и колонна хроматография подобно на 31b, междинното съединение 39a (299.7 mg, 43 %) бе получено като жълта пена: 1H NMR (CD_3OD) δ 1.01 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.91 (d,

2H, $J = 8.7$ Hz); 7.19 (m, 2H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.1$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.7$ Hz), 7.77 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.0, 1.7$ Hz), 8.48 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.29 (s, 1H). Анал. ($C_{36}H_{34}N_6O \cdot 0.3 H_2O$) C, H, N.

(b) Пример 39: трет.-Бутил-[2-(5-изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензо-имидазол-4-илметил]-амин

Разтвор на **39b** (103.7 mg, 0.183 mmol), трифлуорометансулфонова киселина (0.48 mL) и трифлуорооцетна киселина (1.6 mL) бяха разбърквани при стайна температура 17 часа и после при 100 °C за 1.5 часа. Разтворът бе прибавен на капки към бързо разбърквана смес от концентриран воден разтвор на NH_4OH (10 mL), вода (10 mL) и етилацетат (10 mL). Екстракция и пречистване подобно на пример **33**, дадоха **39** (40.2 mg, 49 %) като бял прах: 1H NMR (CD_3OD) δ 1.30 (s, 9H), 4.56 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.81 (m, 3H), 8.01 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). Анал. ($C_{28}H_{26}N_6 \cdot 1.6 HOAc$) C, H, N.

Пример 40: 4-[3-(4-Имидазол-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин



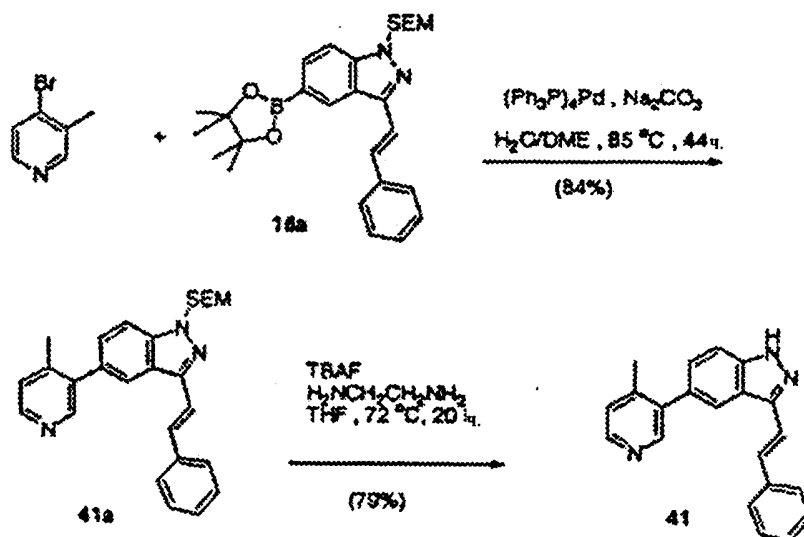
(a) Междинно съединение 40а: 4-[3-(4-Имидазол-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Чрез аналогичен метод на този от **31b**, алкохолът **31a** (572.0 mg, 1.12 mmol) бе обработен с метансулфонилхлорид и диизопропилетиламин при 0 °C за 1 час. После бе прибавен имидазол (761 mg, 11.2 mmol) и разбъркването бе продължено при стайна температура за 24 часа. След екстрактивна обработка и колонна хроматография подобно на **31b**, междинното съединение **40a** (269.1 mg, 43 %) бе получено като бял прах: ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.77 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.07 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.23 (m, 2H), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.53 - 7.83 (m, 6H), 8.03 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.22 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.51 (s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H). Анал. (C₃₅H₂₇N₇O) C, H, N.

(b) Пример 40: 4-[3-(4-Имидазол-1-илметил-1*H*-бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин

Разтвор от **40a** (152.0 mg, 0.271 mmol), трифлуорометансулфонова киселина (0.271 mL) и трифлуорооцетна киселина (2.71 mL) бе разбъркван 1 час при 60 °C. Разтворът бе прибавен на капки към бързо разбърквана смес от концентриран воден разтвор на NH₄OH (10 mL), вода (10 mL), THF (10 mL) и етилацетат (20 mL). Екстракция и пречистване подобно на пример **33**, дадоха суров **40** като розово твърдо вещество (24.9 mg), което все още показваше онечиствания в ¹H NMR спектъра. Разпрашаването от ацетонитрил даде чист **40** (11.0 mg, 9 %) като розов прах: ¹H NMR (CD₃OD) δ 5.59 (s, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.55 - 7.85 (m, 6H), 8.07 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H). HRMS изчислено за C₂₇H₂₀N₇ 442.1780 (MH⁺), намерено 442.1794.

Пример 41: 5-(3-Метил-пиридин-4-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол



(a) Междинно съединение 41a: 5-(3-Метил-пиридин-4-ил)-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

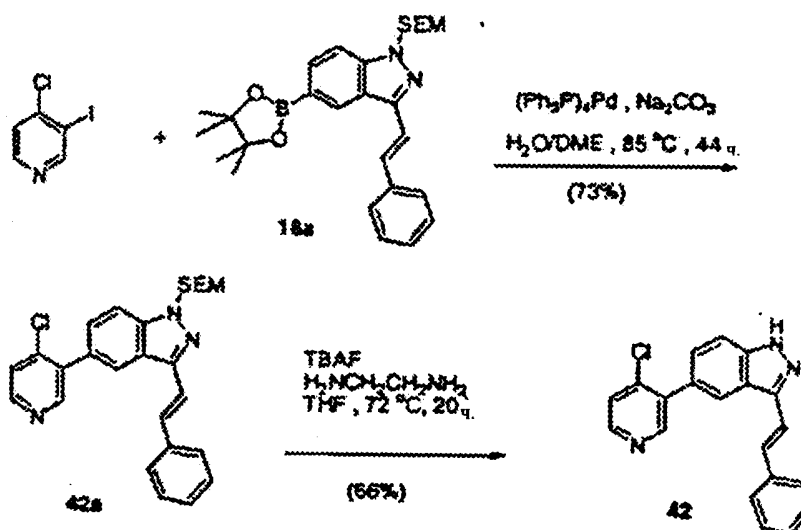
Междинното съединение 16a (300 mg, 0.63 mmol), 4-бромо-3-метилпиридин (виж Baliki et al., *Gazz. Chim. Ital.* 124, 9, 1994, 385 - 386) (112 mg, 0.65 mmol) и натриев карбонат (140 mg, 1.3 mmol) бяха разбърквани в DME (6 mL)/ H_2O (1 mL) в колба, продухвана с аргон. Добавен бе тетраakis-(трифенилфосфин)паладий (0) (60 mg, 0.05 mmol) и реакционната смес бе разбърквана при кипене в атмосфера от аргон 24 часа. Разтворът бе разреден с етилацетат, промит с H_2O и солев разтвор, изсушен над Na_2SO_4 и концентриран *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (20 % етилацетат/хексани) даде 234 mg (84 %) от междинното съединение 41a като бистро масло. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.95 (s, 1H), 7.24 - 7.67 (m, 10H), 5.78 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 2.33 (s, 3H), 0.94 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), -0.04 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi}\cdot 0.2\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Пример 41: 5-(3-Метил-пиридин-4-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол

Междинното съединение 41a (218 mg, 0.49 mmol) бе разбърквано в смес от етилендиамин (0.34 mL, 4.9 mmol) и TBAF (1 M в THF, 2.5 mL, 2.5

mmol) 20 часа при 72 °C. Разтворът бе разреден с етилацетат, промит с наситен NaHCO₃ и солев разтвор, изсушен (Na₂SO₄) и концентриран *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (1:1:1 етилацетат/THF/хексани) даде 122 mg (79 %) от съединението от заглавието като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, *J* = 4.8Hz), 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.73 (m, 5H), 7.26 - 7.44 (m, 5H), 2.31 (s, 3H). Анал. (C₂₁H₁₇N₃) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]⁺/*z* изчислено 312, намерено 312; [*m*-H]⁺/*z* изчислено 310, намерено 310.

Пример 42: 5-(4-Хлоро-пиридин-3-ил)-3-(*E*)-стирил-1*H*-индазол



(a) Междинно съединение 42a: 5-(4-Хлоро-пиридин-3-ил)-3-((*E*-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1*H*-индазол

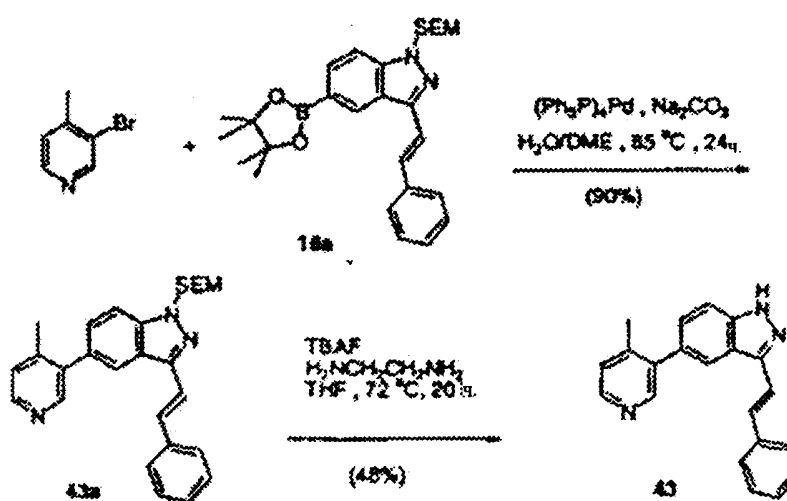
Съединението от заглавието бе получено със 73 % добив от междинно съединение 16a и 4-хлоро-3-йодо-пиридин (виж Cho et al., *Heterocycles*, 43, 8, 1996, 1641 - 1652) аналогично на междинно съединение 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, *J* = 7.8Hz), 8.08 (s, 1H), 7.26 - 7.70 (m, 10H), 5.79 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 0.94 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), -0.03 (s, 9H). Анал. (C₂₆H₂₈ClN₃OSi•0.3 H₂O) C, H, N.

(b) Пример 42: 5-(4-Хлоро-пиридин-3-ил)-3-(*E*)-стирил-1*H*-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 66 % добив посредством

SEM-отстраняване на защитата на междинното съединение **42a** по метод, аналогичен на пример **41**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.31 (s, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 4H), 7.57 (d, 2H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.50 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$), 7.26 - 7.40 (m, 3H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot 0.05 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 332/334, намерено 332/334; $[m-H]/z$ изчислено 330/332, намерено 330/332.

Пример 43: 5-(4-Метил-пиридин-3-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол



(a) Междинно съединение **43a**: 5-(4-Метил-пиридин-3-ил)-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

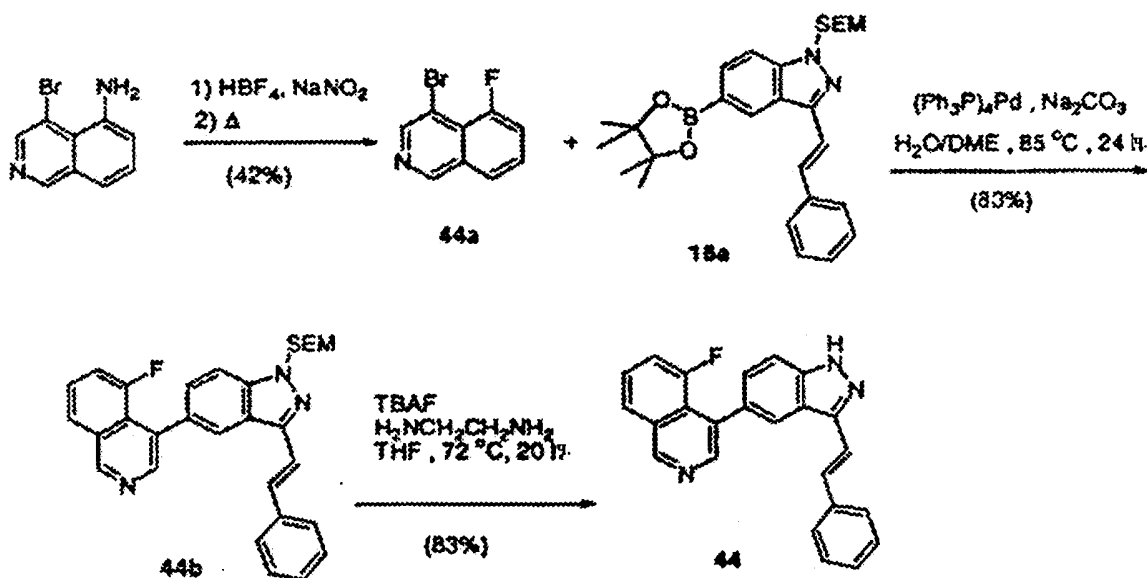
Съединението от заглавието бе получено с 90 % добив от междинното съединение **16a** и 3-бромо-4-метил-пиридин, подобно на процедурата за междинно съединение **41a**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.95 (s, 1H), 7.23 - 7.67 (m, 10H), 5.78 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 0.94 (t, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), -0.04 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi}$) C, H, N.

(b) Пример 43: 5-(4-Метил-пиридин-3-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 48 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **43a** по метод, аналогичен на пример **41**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.55 - 7.64 (m, 3H), 7.26 - 7.42 (m, 5H), 2.31 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 0.13 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 312, намерено 312; $[m-H]/z$ изчислено 310, намерено 310.

Пример 44: 5-Флуоро-4-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин



(a) Междинно съединение 44a: 4-Бromo-5-флуоро-изохинолин

5-Амино-4-бромо-изохинолин (виж Gordon et al., *J. Heterocycl. Chem.*, 4, 1967, 410 - 411) (1.86 g, 8.34 mmol) бе разбъркван с 48 % флуорборна киселина (15 mL)/EtOH (15 mL) до пълно разтваряне. Разтворът бе охладен до 0°C и на капки бе прибавен натриев нитрит (660 mg, 9.59 mmol) във H_2O (1 mL). Разтворът бе разреден с Et_2O (30 mL) и червеникавокафявата диазониева флуороборатна сол бе събрана чрез филтруване и изсушена под вакуум. Твърдото вещество бе поставено в колба и внимателно нагрavano над пламък до отстраняване на азота. Тъмнокafявият остатък бе разреден с 10 % NaOH и екстрахиран с хлороформ. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над MgSO_4 и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (40 % до 50 % етилацетат/хексани) даде 798 mg (42 %) 4-бромо-5-флуоро-изохинолин като бяло твърдо вещество. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.74 (s, 1H), 8.07 - 8.11 (m, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 2H). Анал. ($\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFN}$) C, H, N.

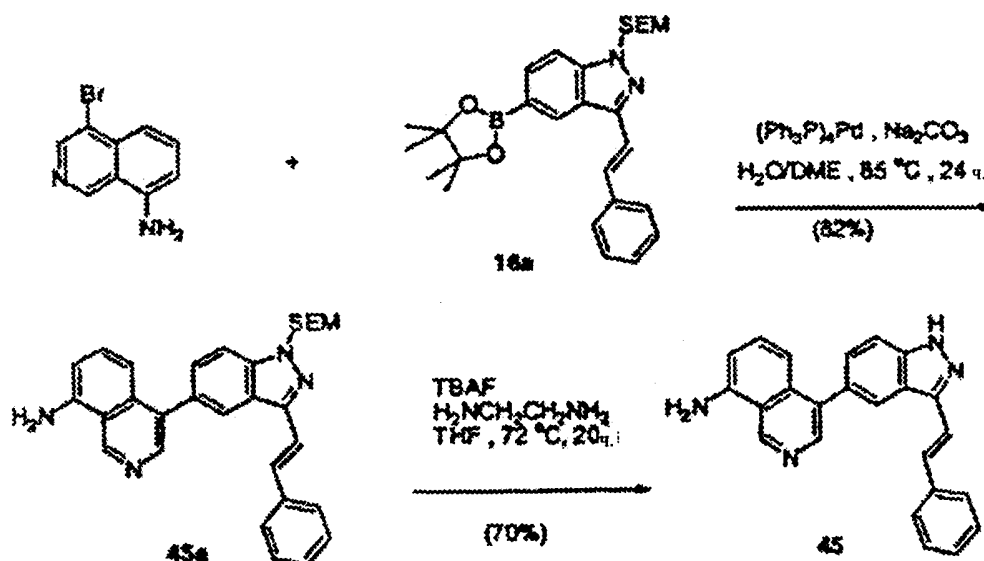
(b) Междинно съединение 44b: 5-Флуоро-4-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив от междинно съединение 16a и 4-бромо-5-флуоро-изохинолин подобно на междинно съединение 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, $J = 8.1, 0.9\text{ Hz}$), 7.26 - 7.66 (m, 11H), 5.80 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), -0.03 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{OSi}\cdot 0.2\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Пример 44: 5-Флуоро-4-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 44b по начин, аналогичен на пример 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 9.44 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.44 - 7.78 (m, 8H), 7.35 (t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.24 (t, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_3\cdot 0.6\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 366, намерено 366; [$m-H$]/ z изчислено 364, намерено 364.

Пример 45: 4-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин-8-иламин



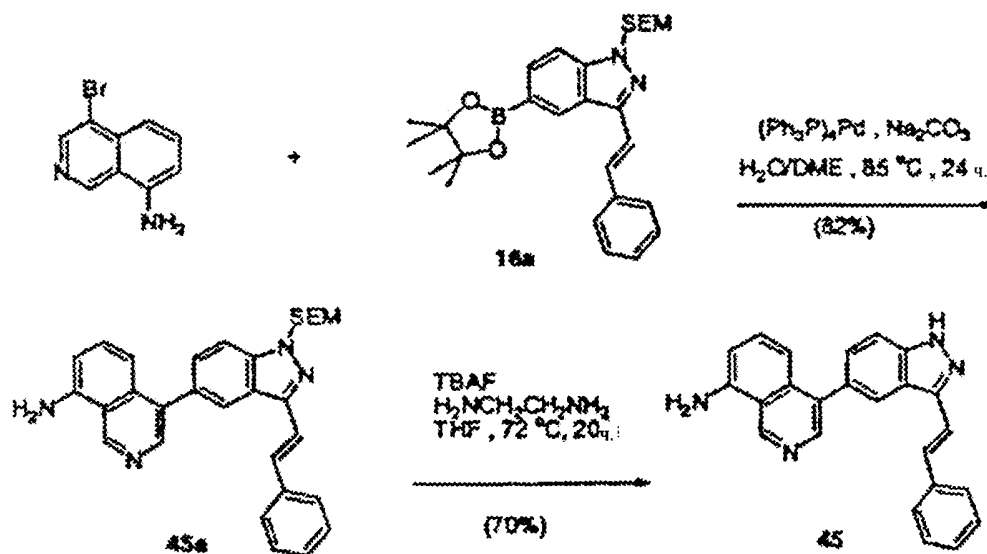
(b) Междинно съединение 44b: 5-Флуоро-4-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив от междинно съединение 16a и 4-бromo-5-флуоро-изохинолин подобно на междинно съединение 41a. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, $J = 8.1, 0.9\text{ Hz}$), 7.26 - 7.66 (m, 11H), 5.80 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), -0.03 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{OSi}\cdot 0.2\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Пример 44: 5-Флуоро-4-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 44b по начин, аналогичен на пример 41. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 9.44 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.44 - 7.78 (m, 8H), 7.35 (t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.24 (t, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_3\cdot 0.6\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 366, намерено 366; $[m-H]^+/z$ изчислено 364, намерено 364.

Пример 45: 4-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин-8-иламин



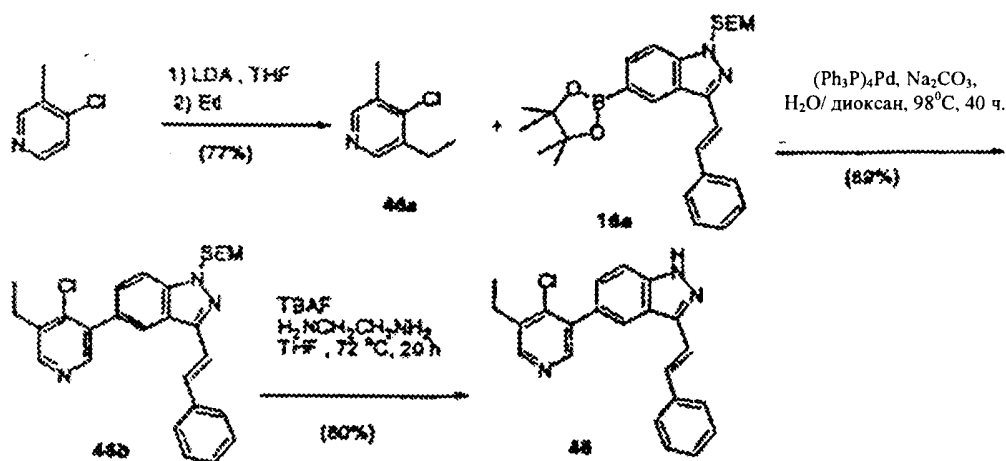
(a) Междинно съединение 45a: 4-[3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин-8-иламин

Съединението от заглавието бе получено с 82 % добив от междинно съединение 16a и 8-амино-4-бромо-изохинолин (виж Elpern et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 1946, 1436), подобно на процедурата за междинно съединение 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (d, 1H, $J = 0.6\text{Hz}$), 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) 7.26 - 7.72 (m, 11H), 6.86 (dd, 1H, $J = 7.5, 0.6\text{ Hz}$), 5.81 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 0.96 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), -0.03 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OSi}$) C, H, N.

(b) Пример 45: 4-[3-((E)-стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин-8-иламин

Съединението от заглавието бе получено със 70 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 45a по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.30 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.24 - 7.71 (m, 10H), 6.91 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.77 (t, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.33 (s, 2H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 0.45\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 363, намерено 363.

Пример 46: 5-(4-Хлоро-5-етил-пиридин-3-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол



(a) Междинно съединение 46a: 4-Хлоро-3-етил-5-йодо-пиридин

Получен бе LDA чрез прибавяне на *n*-бутиллитий (2.5 M в хексани, 0.95 mL, 2.38 mmol) към разтвор на диизопропиламин (0.345 mL, 2.42 mmol) в THF (5 mL) при -20 °C. След 10 min, разтворът бе охладен до -78 °C. На капки бе прибавен 4-хлоро-3-йодо-пиридин (500 mg, 2.09 mmol) в THF (3 mL) и реакционната смес бе разбърквана 30 min. Добавен бе йодетан (0.2 mL, 2.5 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 1 час при -78 °C, после 1 час като бе затопляна до 0 °C. Реакцията бе прекъсната с наситен NH₄Cl, сместа бе направена основна с наситен NaHCO₃ и екстрахирана с етилацетат. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (20 % етилацетат/хексани) даде 429 mg (77 %) 4-хлоро-3-етил-5-йодо-пиридин като восъкоподобно бяло вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 2.83 (q, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5Hz). Анал. (C₇H₇ClIN) C, H, N.

(b) Междинно съединение 46b: 5-(4-Хлоро-5-етил-пиридин-3-ил)-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 69 % добив от междинно съединение 16a и 4-хлоро-3-етил-5-йодо-пиридин, подобно на процедурата за междинно съединение 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, 2H, *J* = 3.3Hz), 8.06 (s, 1H), 7.26 - 7.69 (m, 9H), 5.79 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.88 (q, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.5Hz), 0.95 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), -0.03 (s, 9H). Анал. (C₂₈H₃₂ClN₃OSi) C, H, N.

(c) Пример 46: 5-(4-Хлоро-5-етил-пиридин-3-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 80 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 46b по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 - 7.72 (m, 5H), 7.26 - 7.48 (m, 4H), 2.83 (q, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.26 (t, 2H, *J* = 7.5Hz). Анал. (C₂₂H₁₈N₃Cl·0.3 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* изчислено 360, намерено 360.

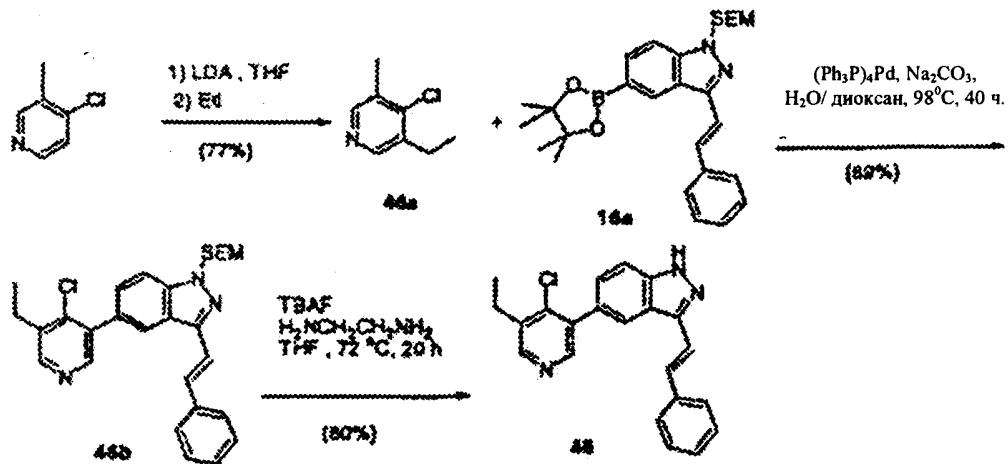
(a) Междинно съединение 45a: 4-[3-((E)-Стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин-8-иламин

Съединението от заглавието бе получено с 82 % добив от междинно съединение 16a и 8-амино-4-бромо-изохинолин (виж Elpern et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 1946, 1436), подобно на процедурата за междинно съединение 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, 1H, J = 0.6Hz), 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) 7.26 - 7.72 (m, 11H), 6.86 (dd, 1H, J = 7.5, 0.6 Hz), 5.81 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 0.96 (t, 2H, J = 8.1 Hz), -0.03 (s, 9H). Анал. (C₃₀H₃₂N₄OSi) C, H, N.

(b) Пример 45: 4-[3-((E)-Стирил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин-8-иламин

Съединението от заглавието бе получено със 70 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 45a по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.24 - 7.71 (m, 10H), 6.91 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.33 (s, 2H). Анал. (C₂₄H₁₈N₄•0.45 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z изчислено 363, намерено 363.

Пример 46: 5-(4-Хлоро-5-етил-пиридин-3-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол



(a) Междинно съединение 46a: 4-Хлоро-3-етил-5-йодо-пиридин

Получен бе LDA чрез прибавяне на *n*-бутиллитий (2.5 M в хексани, 0.95 mL, 2.38 mmol) към разтвор на диизопропиламин (0.345 mL, 2.42 mmol) в THF (5 mL) при -20 °C. След 10 min, разтворът бе охладен до -78 °C. На капки бе прибавен 4-хлоро-3-йодо-пиридин (500 mg, 2.09 mmol) в THF (3 mL) и реакционната смес бе разбърквана 30 min. Добавен бе йодетан (0.2 mL, 2.5 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 1 час при -78 °C, после 1 час като бе затопляна до 0 °C. Реакцията бе прекъсната с наситен NH₄Cl, сместа бе направена основна с наситен NaHCO₃ и екстрахирана с етилацетат. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (20 % етилацетат/хексани) даде 429 mg (77 %) 4-хлоро-3-етил-5-йодо-пиридин като воськоподобно бяло вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 2.83 (q, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5Hz). Анал. (C₇H₇ClIN) C, H, N.

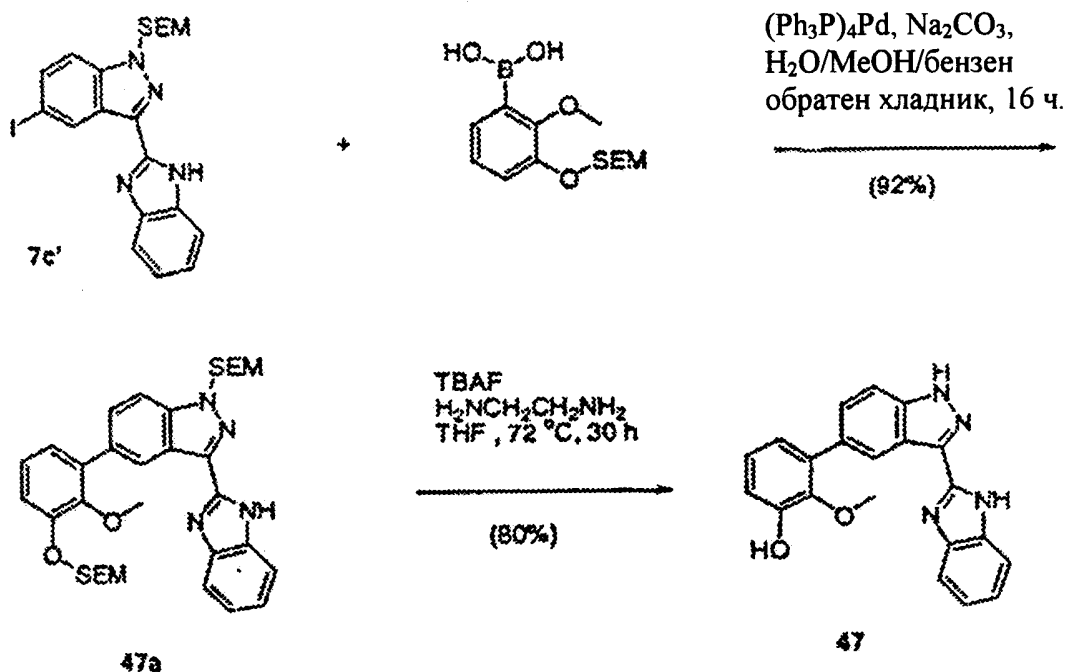
(b) Междинно съединение 46b: 5-(4-Хлоро-5-етил-пиридин-3-ил)-3-((E)-стирил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 69 % добив от междинно съединение 16a и 4-хлоро-3-етил-5-йодо-пиридин, подобно на процедурата за междинно съединение 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, 2H, *J* = 3.3Hz), 8.06 (s, 1H) 7.26 - 7.69 (m, 9H), 5.79 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.88 (q, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.5Hz), 0.95 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), -0.03 (s, 9H). Анал. (C₂₈H₃₂ClN₃OSi) C, H, N.

(c) Пример 46: 5-(4-Хлоро-5-етил-пиридин-3-ил)-3-(E)-стирил-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 80 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 46b по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 - 7.72 (m, 5H), 7.26 - 7.48 (m, 4H), 2.83 (q, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.26 (t, 2H, *J* = 7.5Hz). Анал. (C₂₂H₁₈N₃Cl·0.3 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* изчислено 360, намерено 360.

Пример 47: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2-метокси-фенол



(а) Междинно съединение 47а: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(2-метокси-3-[2-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-етокси]-фенил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

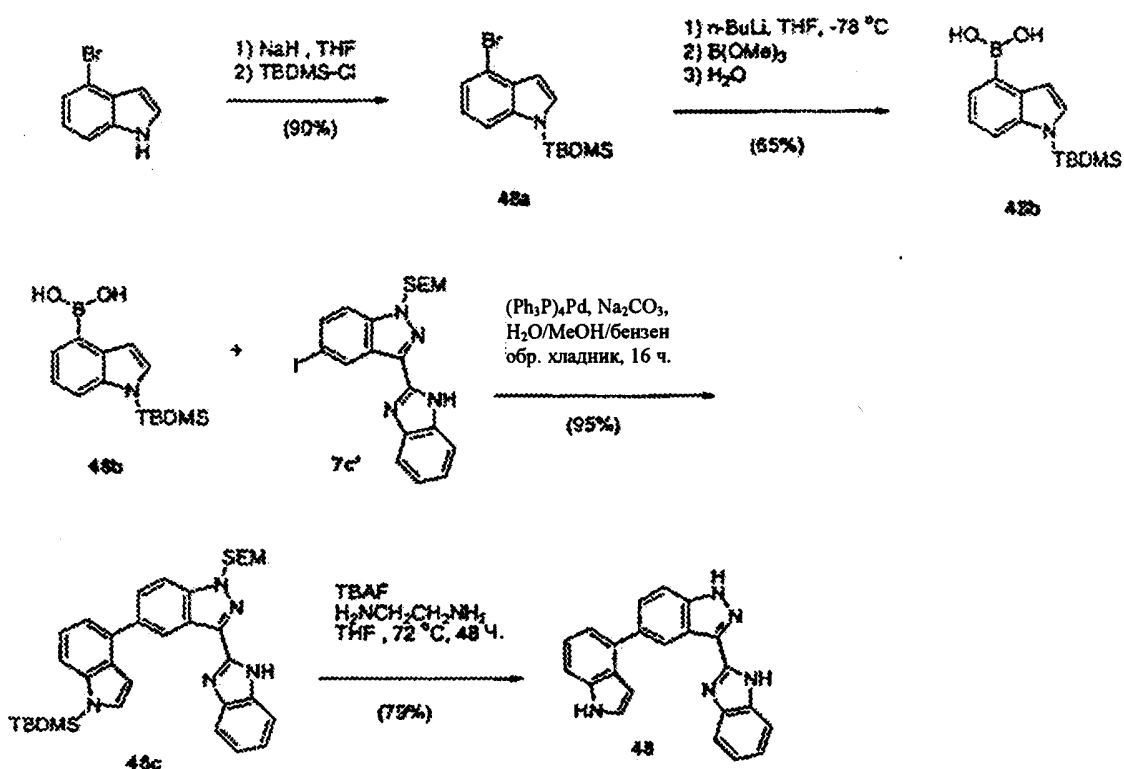
Съединението от заглавието бе получено с 92 % добив от междинно съединение 7с' и 2-метокси-3-[2-(2-триметилсиланил-етокси)-етокси]-борна киселина (намерено в: Kania, Braganza, et al., патентна заявка "Съединения и фармацевтични състави за инхибиране на протеин кинази и методи за тяхното използване", стр.52, ред 10 до стр.53, ред 26; и стр.59, ред 16 до стр.60, ред 4, US временен сериен № 60/142,130, подадена на 02.07.1999г., включена тук чрез препратка в нейната цялост), подобно на процедурата за междинно съединение 7d'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.82 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.65 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 3.59 (s, 3H), 0.92 - 1.02 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.03 (s, 9H).

(b) Пример 47: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2-

метокси-фенол

Съединението от заглавието бе получено с 61 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **47a** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.64 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J = 8.4, 0.6\text{Hz}$), 7.60 (br s, 2H), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.18 - 7.22 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.83 - 6.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 357, намерено 357; $[m-H]^+/z$ изчислено 355, намерено 355.

Пример 48: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(1H-индол-4-ил)-1H-индазол



(a) Междинно съединение **48a**: 4-Бромо-(*трет.*-бутил-диметил-силанил)-1H-индол

Натриев хидрид (60 % дисперсия в минерално масло, 1.84 g, 46 mmol) бе промит с хексани и после разбъркан в THF (30 mL) в атмосфера от аргон при 0°C . Бавно бе прибавен 4-бромоиндол (3.0 g, 15.3 mmol) в THF (10 mL)

и-реакцията бе разбърквана 1 час, като бе затоплена до стайна температура. Добавен бе *трет.*-бутил-диметилсилилхлорид (3.5 g, 23 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 16 часа преди да бъде разредена с етер (100 mL) и бавно угасена с H₂O. Органичните вещества бяха разделени и промити със солев разтвор, изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (5 % етер/хексани) даде 4.28 g (90 %) от междинното съединение **48a** като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.27 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.00 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.67 (dd, 1H, *J* = 3.3, 0.9 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.60 (s, 6H). Анал. (C₁₄H₂₀BrNSi) C, H, N.

(b) Междинно съединение 48b: 1-(трет.-Бутил-диметил-силанил)-1H-индол-4-борна киселина

Междинното съединение **48a** (2.22 g, 7.16 mmol) бе разбърквано в сух THF (15 mL) при -78 °C. Бавно бе прибавен н-бутиллитий (2.5 M в хексани, 3.45 mL, 8.6 mmol). Реакционната смес бе разбърквана 20 min преди да бъде прехвърлена през канюла към колба с триметилборат (8.0 mL, 72 mmol) в сух THF (10 mL) при -78 °C. Реакционната смес бе разбърквана 30 min при -78 °C и после 3 часа, като бе затопляна до стайна температура. Реакцията бе прекъсната с H₂O и екстрахирана с етер. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (33 % етилацетат/хексани) даде 1.28 g (65 %) от междинното съединение **48b** като бяла пяна. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ 7.55 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.45 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.57 (s, 6H). Анал. (C₁₄H₂₂BNO₂Si - 0.9 H₂O) C, H, N.

(c) Междинно съединение 48c: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-[1-(трет.-бутил-диметил-силанил)-1H-индол-4-ил]-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

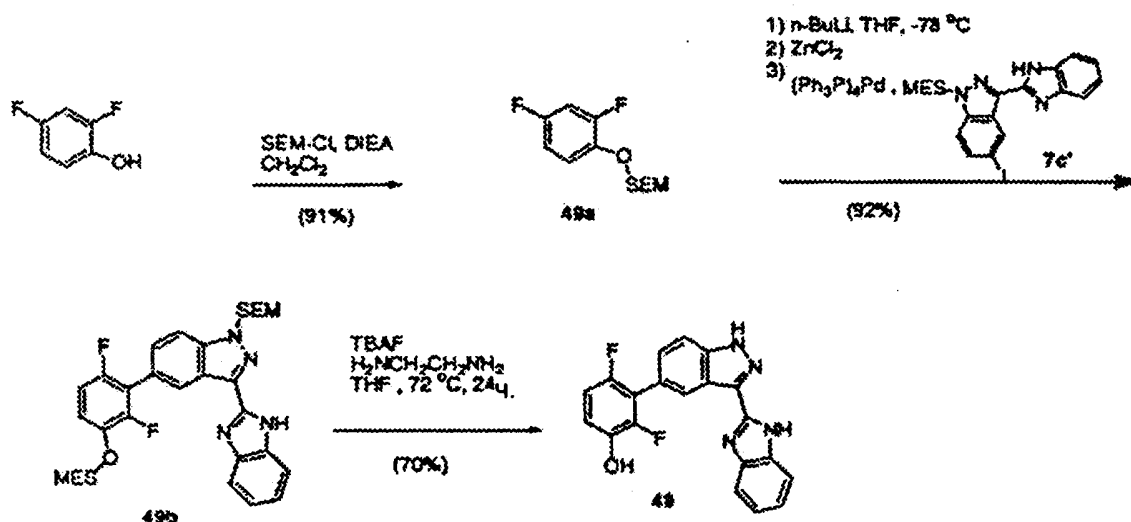
Съединението от заглавието бе получено с 95 % добив от междинно съединение **7c'** и междинно съединение **48b**, подобно на процедурата за междинно съединение **7d'**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 8.96 (d,

1H, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.84 - 7.90 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.23 - 7.33 (m, 5H), 6.82 (d, 1H, $J = 3.3\text{Hz}$), 5.84 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 0.96 (s, 9H), 0.94 (t, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 0.65 (s, 6H), -0.03 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{OSi}_2$) C, H, N.

(d) Пример 48: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(1H-индол-4-ил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено със 79 % добив чрез SEM, TBDMS-отстраняване защитата на междинно съединение 48с по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.66 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 3H), 7.51 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 4H), 6.59 (t, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$). Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5 \cdot 0.3\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 350, намерено 350; [$m-H$]/ z изчислено 348, намерено 348.

Пример 49: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2,4-дифлуоро-фенол



(a) Междинно съединение 49а: [2-(2,4-Дифлуоро-феноксиметокси)-етил]-триметил-силан

2,4-Дифлуоро-фенол (6.0 g, 46.1 mmol) и DIEA (9.64 mL, 55.3 mmol) бяха разбъркани в сух CH_2Cl_2 (100 mL) при стайна температура. Прибавен бе 2-(триметилсилил)етоксиметилхлорид (9.0 mL, 50.8 mmol) и

реакционната смес бе разбърквана 1 час. Разтворът бе промит с H₂O и солев разтвор, изсушен над Na₂SO₄ и концентриран *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография даде 10.88 g (91 %) от съединението от заглавието като бистро масло. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 - 7.20 (m, 1H), 6.74 - 6.89 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.77 - 3.83 (m, 2H), 0.93 - 0.99 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

(b) Междинно съединение 49b: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5{2,6-дифлуоро-3-[2-(2-триметилсиланил-етокси-етокси)]-фенил}-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Междинното съединение 49a (1.4 g, 5.38 mmol) бе разбърквано в сух THF (16 mL) в атмосфера от аргон при -78 °C. На капки бе прибавен н-бутиллитий (2.5 M в хексани, 2.32 mL, 5.8 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 20 min. Разтворът след това бе прехвърлен през канюла към колба със сух цинков хлорид в атмосфера от аргон при стайна температура. След 30 min бяха прибавени междинно съединение 7c' (320 mg, 0.65 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (60 mg, 0.05 mmol) и реакционната смес бе разбърквана при стайна температура 2 часа. Разтворът бе разреден с етер и промит с H₂O, наситен NaHCO₃ и солев разтвор. Органичните вещества бяха изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (20 % до 30 % Et₂O/хексани) даде 372 mg (92 %) от съединението от заглавието като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 8.7, 0.9 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 8.7, 1.2 Hz), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 3H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.67 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 0.92 - 1.04 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.02 (s, 9H). Анал. (C₃₂H₄₀F₂N₄O₃Si₂•0.25 H₂O) C, H, N.

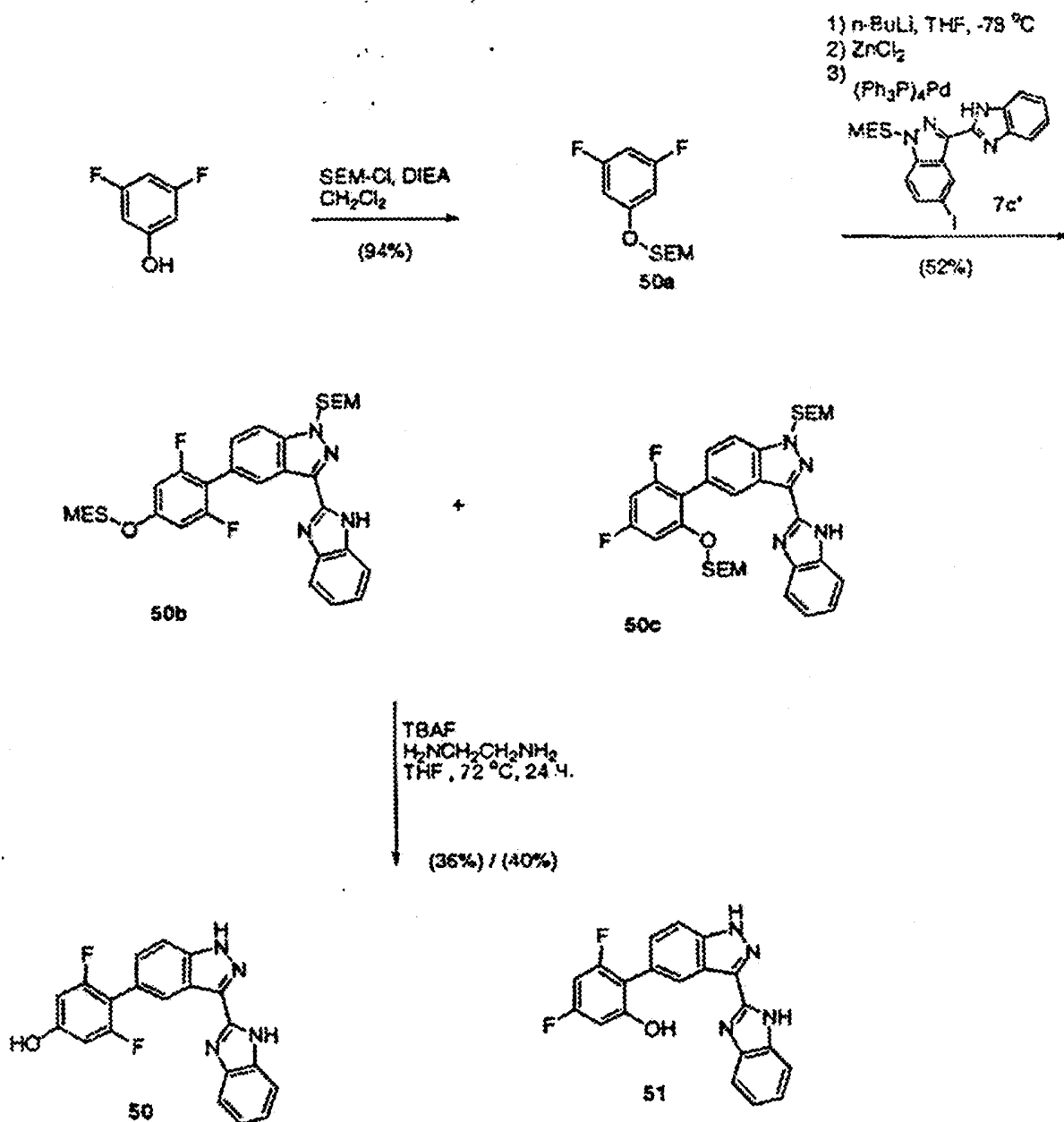
(c) Пример 49: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-2,4-дифлуоро-фенол

Съединението от заглавието бе получено със 70 % добив чрез SEM-отстраняване защитата на междинно съединение 49b по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.75 (s, 1H),

13.00 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 2H). Анал. (C₂₀H₁₂FN₄O·0.33 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z изчислено 363, намерено 363; [m-H]/z изчислено 361, намерено 361.

Пример 50: 4-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-3,5-дифлуоро-фенол и

Пример 51: 2-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-имидазол-5-ил]-3,5-дифлуоро-фенол



(a) Междинно съединение 50a: [2-(3,5-Дифлуоро-феноксимоетокси)-етил]-триметилсилан

Съединението от заглавието бе получено с 94 % добив от 3,5-дифлуорофенол аналогично на процедурата за междинно съединение 49a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.55 - 6.60 (m, 2H), 6.40 - 6.48 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.70 - 3.76 (m, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

(b) Смес от междинни съединения 50b и 50c: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5(2,6-дифлуоро-4-[2-(2-триметилсиланил-етокси-етокси)-фенил]-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол и 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5(2,4-дифлуоро-6-[2-(2-триметилсиланил-етокси-етокси)-фенил]-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Съединенията от заглавията бяха получени с 52 % добив като неразделяща се смес от междинно съединение 50a подобно на процедурата за междинно съединение 49b. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.44 - 8.75 (m, 1H), 7.83 - 7.93 (m, 1H), 7.45 - 7.69 (m, 3H), 7.26 - 7.39 (m, 2.5H), 6.58 - 6.88 (m, 1.5H), 5.81 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.57 - 3.82 (m, 4H), 0.86 - 1.04 (m, 4H), -0.06 - 0.02 (m, 18H).

(c) Пример 50: 4-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-3,5-дифлуоро-фенол

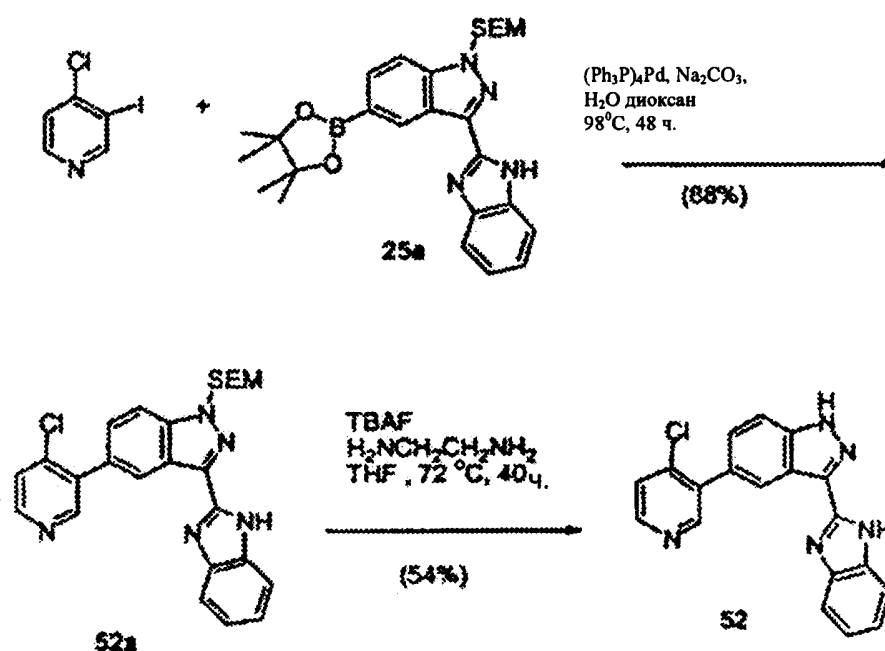
Съединението от заглавието бе получено с 36 % добив чрез SEM-отстраняване защитата на смес от междинните съединения 50b и 50c по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.73 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 6.62 (dd, 2H, $J = 13.8, 1.5\text{Hz}$). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 363, намерено 363; $[m-H]^+/z$ изчислено 361, намерено 361.

(d) Пример 51: 2-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-3,5-дифлуоро-фенол

Съединението от заглавието бе получено с 40 % добив чрез SEM-отстраняване защитата на смес от междинните съединения 50b и 50c по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 13.65 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 6.73 - 6.80 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz). Анал. ($C_{20}H_{12}FN_4O \cdot 0.9 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 363, намерено 363; $[m-H]^+/z$ изчислено 361, намерено 361.

Пример 52: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-хлоро-пиридин-3-ил)-1H-индазол



(а) Междинно съединение 52а: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-хлоро-пиридин-3-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

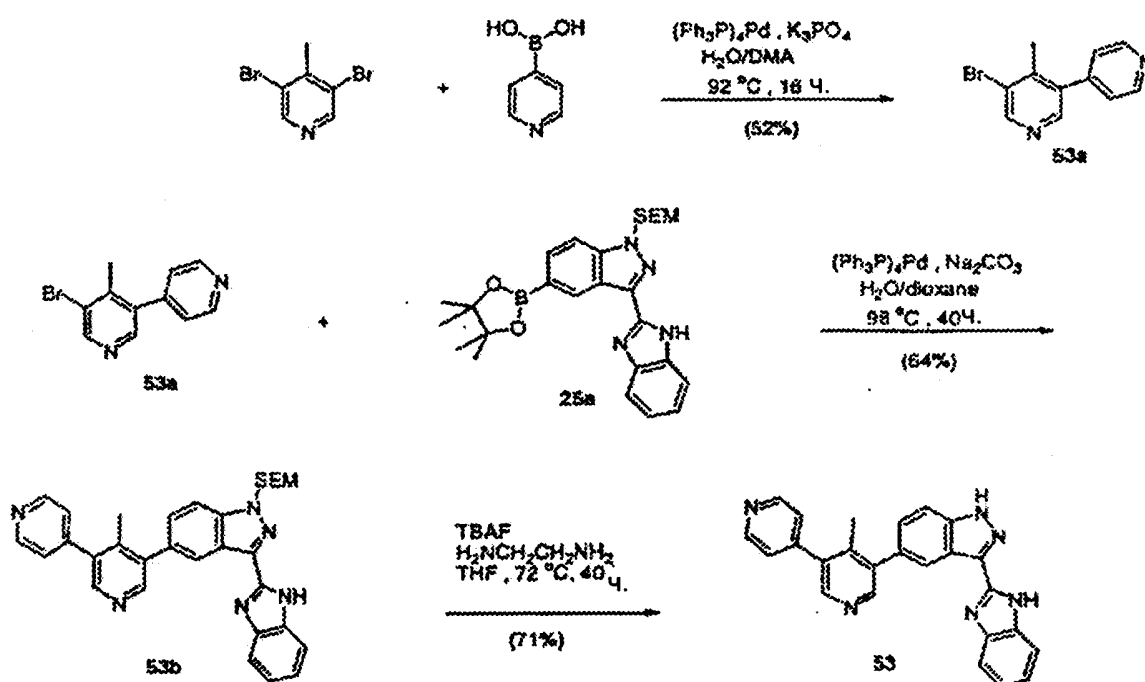
Съединението от заглавието бе получено с 88 % добив от междинно съединение 25а и 4-хлоро-3-йодо-пиридин, подобно на процедурата за междинно съединение 41а. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.85 - 7.89 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H, $J = 8.7, 0.9$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.03 (s, 9H).

(b) Пример 52: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-хлоро-пиридин-3-ил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 54 % добив чрез SEM-

отстраняване защитата на междинно съединение **52a** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.81 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 - 8.60 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.80 (m, 5H), 7.20 (d, 5H, $J = 3.6$ Hz). Анал. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ изчислено 346, намерено 346.

Пример 53: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[3,4']бипиридинил



(a) Междинно съединение 53a: 5-(Бromo-4-метил-[3,4']бипиридинил

3,5-Дибромо-4-метил-пиридин (2.21 g, 8.8 mmol), 4-пиридилборна киселина (1.08 g, 8.8 mmol) и калиев фосфат (2.8 g, 13.2 mmol) бяха разбърквани в DMA (50 mL)/ H_2O (6 mL), в колба продухвана с аргон. Добавен бе тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (812 mg, 0.7 mmol) и реакционната смес бе разбърквана при 92 °C в атмосфера от аргон 16 часа. Разтворът бе концентриран *in vacuo* и остатъкът бе разтворен в етилацетат. Органичните вещества бяха промити с H_2O и солев разтвор, изсушени (Na_2SO_4) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна

хроматография (40 % до 50 % етилацетат/хексани) даде 1.14 g (60 %) от междинното съединение **53a** като бяло твърдо вещество. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (dd, 2H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 (dd, 2H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 2.35 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2$) C, H, N.

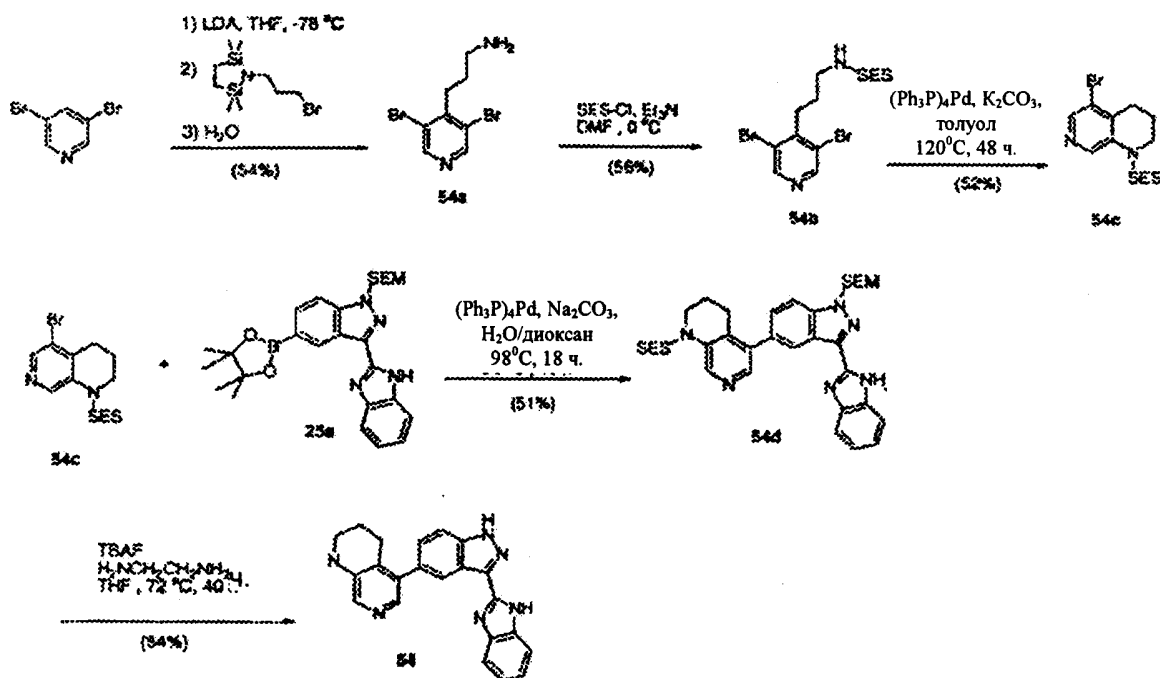
(b) Междинно съединение 53b: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[3,4']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено с 64 % добив от междинно съединение **25a** и междинно съединение **53a** подобно на процедурата за междинно съединение **41a**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 8.70 - 8.76 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H, $J = 8.7, 0.9$ Hz), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.24 - 7.37 (m, 4H), 5.84 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.19 (s, 3H), 0.94 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.04 (s, 9H).

(c) Пример 53: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[3,4']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено със 71 % добив чрез SEM-отстраняване защитата на междинно съединение **53b** по начин, аналогичен на процедурата от пример **41**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.79 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.71 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.52 - 7.58 (m, 5H), 7.18 - 7.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 403, намерено 403; [$m-H$]/ z изчислено 401, намерено 401.

Пример 54: 5-[3-(1H-бензолимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-1,2,3,4,4а,8а-хексахидро-[1,7]нафтиридин



(а) Междинно съединение 54а: 3-(3,5-Дибромо-пиридин-4-ил)-пропиламин

Получен бе LDA чрез прибавянето на н-бутиллитий (2.5 M в хексани, 6.8 mL, 17.0 mmol) към разтвор на диизопропиламин (2.5 mL, 17.8 mmol) в THF (40 mL) при -20 °C. След 10 min разтворът бе охладен до -78 °C. На капки бе прибавен 3,5-дибромопиридин (3.84 g, 16.2 mmol) в THF (25 mL) и реакционната смес бе разбърквана 30 min. Добавен бе 1-(3-бромопропил)-2,2,5,5-тетраметил-1-аза-2,5-дисициклопентат (5 g, 17.8 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 1 час при -78 °C и после за 1 час като бе затопляна до 0 °C. Реакцията бе прекъсната с нас. NH₄Cl, направена основна с наситен NaHCO₃ и екстрахирана с етилацетат. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (15 % MeOH/CHCl₃) даде 2.72 g (54 %) от междинното съединение 54а като светлокафяво масло. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, 2H), 2.72 - 3.05 (m, 6H), 1.70 - 1.77 (m, 2H).

(b) Междинно съединение 54b: [3-(3,5-Дибромо-пиридин-4-ил)-пропил]-амид на 2-триметилсиланил-етансулфонова киселина

Междинното съединение 54a (2.7 g, 9.2 mmol) бе разбърквано с триетиламин (1.92 mL, 13.8 mmol) в сух DMF (20 mL) при 0 °C. Бавно бе прибавен 2-триметилсиланил-етансулфонилхлорид, SES-Cl, (виж Weinreb et al., *Tet. Lett.* 27, 19, 1986, 2099 - 2102) (1.9 g, 9.5 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 1.5 часа при 0 °C. Реакционната смес бе разредена с H₂O и екстрахирана с етер. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (33 % етилацетат/хексани) даде 2.37 g (56 %) от междинното съединение 54b като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 2H), 4.36 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz), 3.26 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.93 - 3.06 (m, 4H), 1.81 - 1.89 (m, 2H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 0.07 (s, 9H). Анал. (C₁₃H₂₂Br₂N₂O₂SSi) C, H, N, S.

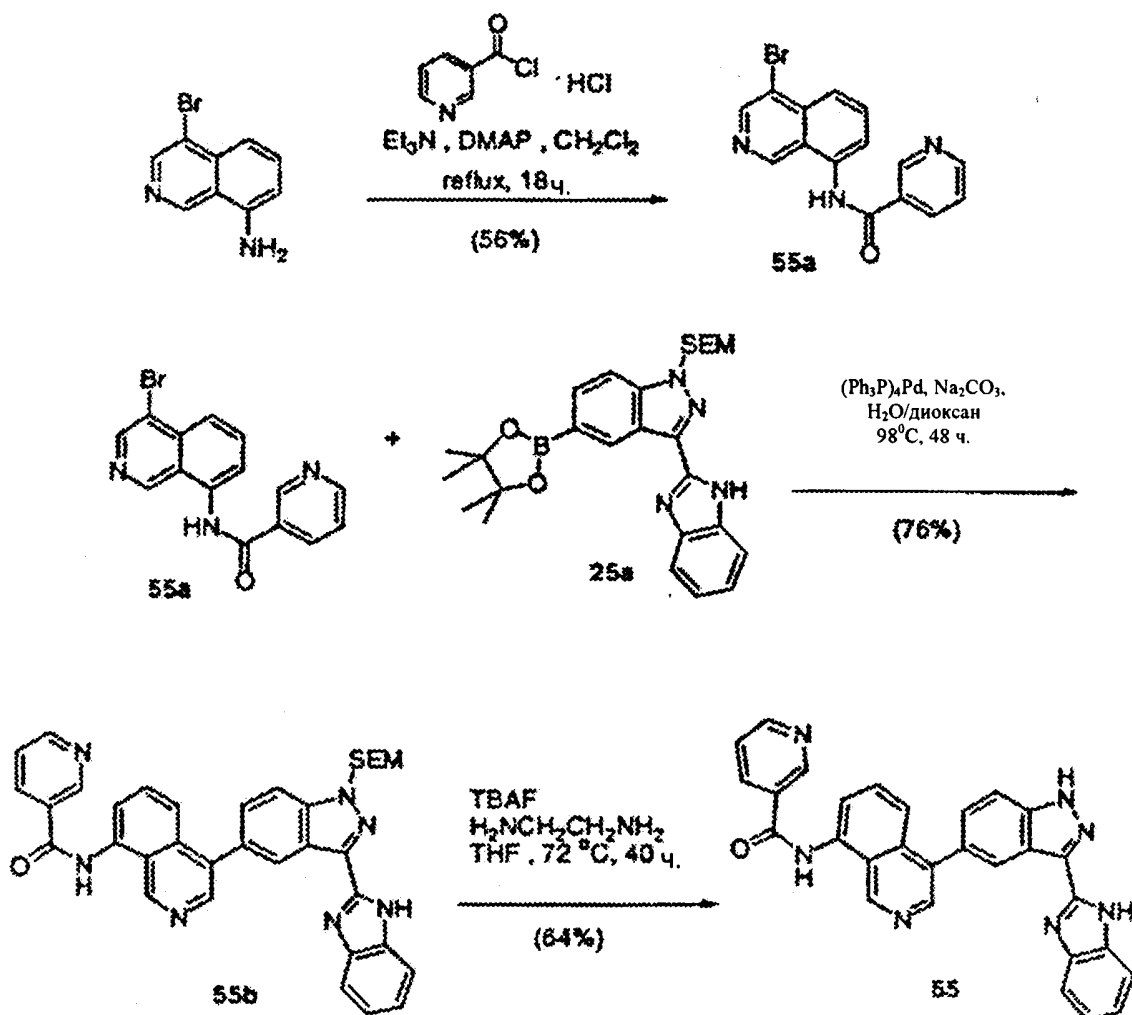
(c) Междинно съединение 54c: 5-Бромо-1-(2-триметилсиланил-етансулфонил)-1,2,3,4-тетрахидро-[1,7]нафтиридин

Междинното съединение 54b (860 mg, 1.88 mmol) и калиев карбонат (390 mg, 2.82 mmol) бяха разбърквани в сух толуен (15 mL) в колба, продухвана с аргон. Добавен бе тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (218 mg, 0.19 mmol) и реакционната смес бе разбърквана в атмосфера от аргон 48 часа при 102 °C. Реакционната смес бе разредена с етилацетат и промита със солев разтвор, изсушена (Na₂SO₄) и концентрирана *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (25 % етилацетат/хексани) даде 372 mg (52 %) от междинното съединение 54c като воськоподобно бяло вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 2H), 3.07 - 3.14 (m, 2H), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.07 - 2.12 (m, 2H), 1.04 - 1.11 (m, 2H), 0.05 (s, 9H). Анал. (C₁₃H₂₁BrN₂O₂SSi) C, H, N, S.

(d) Междинно съединение 54d: 5-[3-(1H-Бензолимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-1-(2-триметилсиланил-етансулфонил)-1,2,3,4,4a,8a-хексахидро-[1,7]нафтиридин

Съединението от заглавието бе получено с 51 % добив от междинно

**Пример 55: N-(4-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-
изохинолин-8-ил]-никотинамид**



**(а) Междинно съединение 55а: N-(4-Бromo-изохинолин-8-ил)-
никотинамид**

8-Амино-4-бромо-изохинолин (328 mg, 1.47 mmol), триетиламин (820 μ L, 5.9 mmol) и DMAP (10 mg) бяха разбърквани в CH_2Cl_2 (50 mL). Добавен бе никотиноилхлорид хидрохлорид (395 mg, 2.2 mmol) и реакционната смес бе разбърквана при кипене 18 часа. Реакционната смес бе концентрирана *in vacuo* и пречистена със силикагелна хроматография (3 % MeOH/етилацетат) до получаване на 272 mg (56 %) от междинното съединение 55а като бяло твърдо вещество. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.95 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.25 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.81 (dd, 2H, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 8.40 - 8.45 (m, 1H), 7.92 - 8.06

(m, 3H), 7.59 - 7.64 (m, 1H). Анал. (C₁₅H₁₀BrN₃O) C, H, N.

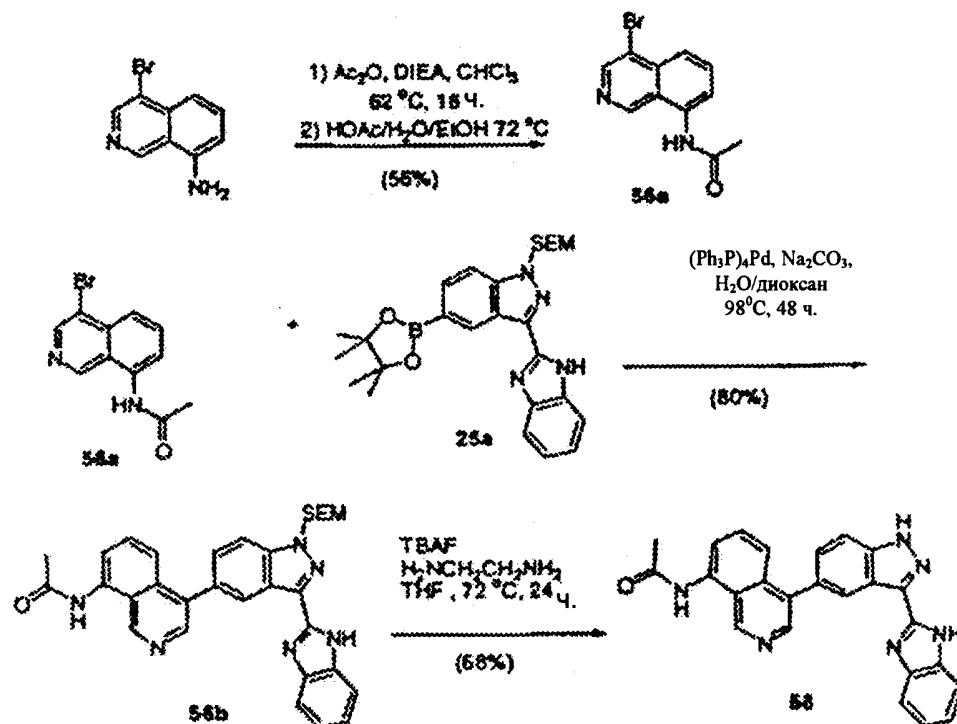
(b) Междинно съединение 55b: *N*-{4-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин-8-ил}-никотинамид

Съединението от заглавието бе получено със 76 % добив от междинно съединение 25a и междинно съединение 55a, подобно на процедурата за междинно съединение 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.29 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.83 - 8.88 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.02 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.73 - 7.81 (m, 3H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 0.96 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), -0.04 (s, 9H).

(c) Пример 55: *N*-{4-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин-8-ил}-никотинамид

Съединението от заглавието бе получено със 78 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 55b по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.85 (s, 1H), 13.04 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.30 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz), 8.83 (dd, 1H, *J* = 4.8, 1.8 Hz), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 - 8.50 (m, 4H), 7.52 - 7.66 (m, 4H), 7.18 (br s, 2H). Анал. (C₂₉H₁₉N₇O•0.5 H₂O) C, H, N. MS (ES) (*m*+*H*)/*z* изчислено 482, намерено 482.

**Пример 56: N-[4-(3-(1H-бензоимидазол-2-ил)1H-индазол-5-ил)-
изохинолин-8-ил]-ацетамид**



(а) Междинно съединение 56а: N-(4-Бромо-изохинолин-8-ил)-ацетамид

8-Амино-4-бромо-изохинолин (300 mg, 1.35 mmol), DIEA (0.94 mL, 5.38 mmol) и оцетен анхидрид (255 μ L, 2.7 mmol) бяха разбърквани в хлороформ (20 mL) при кипене под обратен хладник 16 часа. Разтворът бе промит с H₂O и солев разтвор, изсушен (Na₂SO₄) и концентриран *in vacuo*. Остатъкът бе разбъркан в етанол (6 mL) с HOAc (2 mL) при 72 °C за 20 часа. Разтворът бе оставен да се охлади и бе разреден с етилацетат. Органичните вещества бяха промити с 1 N NaOH и солев разтвор, изсушени (MgSO₄) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (етилацетат) даде 232 mg (65 %) от междинното съединение 56а като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 3H), 2.21 (s, 3H). Анал. (C₁₁H₉BrN₂O) C, H, N.

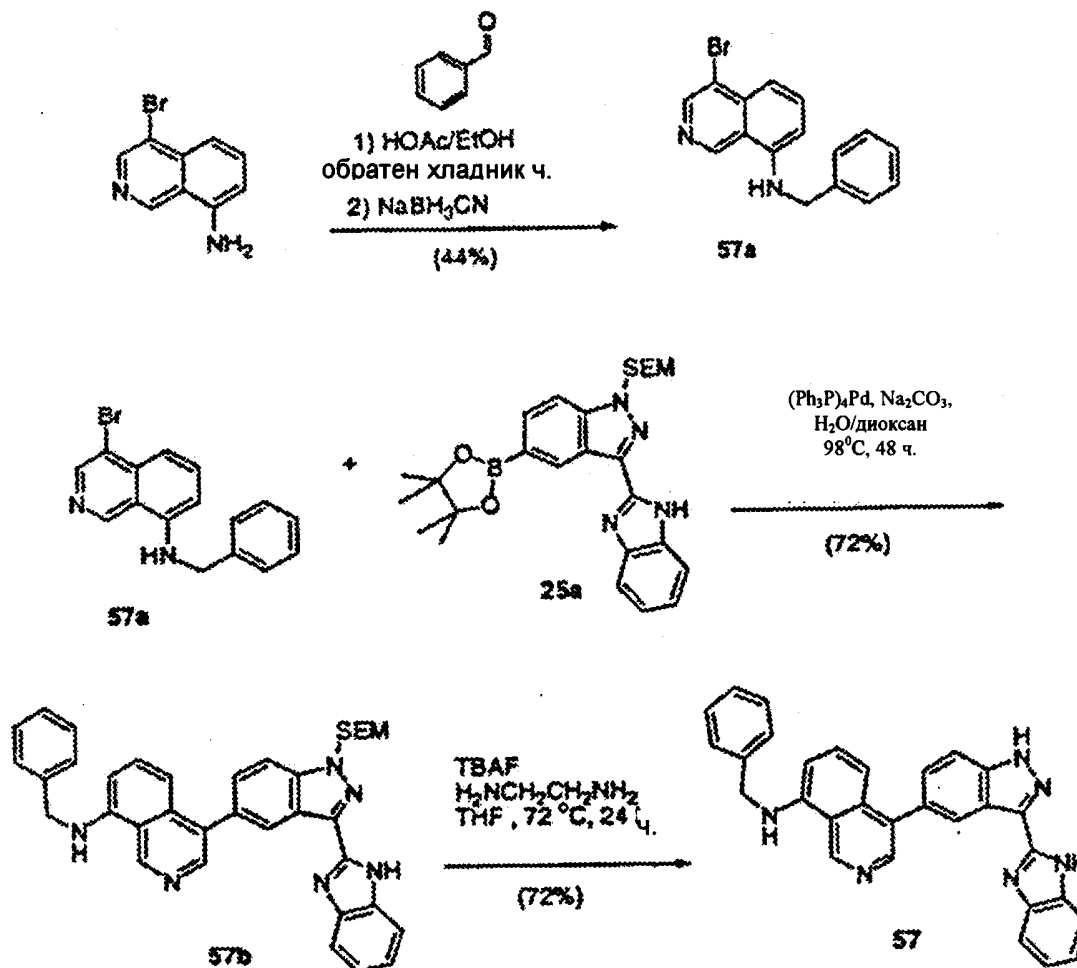
(b) Междинно съединение 56b: *N*-{4-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин-8-ил}-ацетамид

Съединението от заглавието бе получено с 80 % добив от междинно съединение 25a и междинно съединение 56a подобно на процедурата за междинно съединение 41a. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.35 (s, 3H), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.04 (s, 9H).

(c) Пример 56: *N*-{4-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин-8-ил}-ацетамид

Съединението от заглавието бе получено с 68 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 56b по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.84 (s, 1H), 13.03 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 7.74 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 - 7.66 (m, 3H), 7.51 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 419, намерено 419.

**Пример 57: N-[4-[3-(1H-бензолимидазол-2-ил)1H-индазол-5-ил]-
изохинолин-8-ил]-бензил-амин**



(а) Междинно съединение 57а: Бензил-(4-бромо-изохинолин-8-ил)-амин

8-Амино-4-бромо-изохинолин (220 mg, 0.99 mmol) и бензалдехид (110 μ L, 1.1 mmol) бяха разбърквани в етанол (15 mL)/HOAc (0.2 mL) при кипене под обратен хладник 24 часа. Реакционната смес бе охладена до 0 °C и на порции бе прибавен натриев цианоборохидрид (622 mg, 9.9 mmol). След разбъркване от 1 час реакционната смес бе разредена с H₂O и екстрахирана с етилацетат. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени (Na₂SO₄) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (33 % етилацетат/хексани) даде 136 mg (44 %) от междинното съединение 57а като светложълто твърдо вещество. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.79 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.28 - 7.42 (m, 4H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 6.58 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.53 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz). Анал. (C₁₆H₁₃BrN₃) C, H, N.

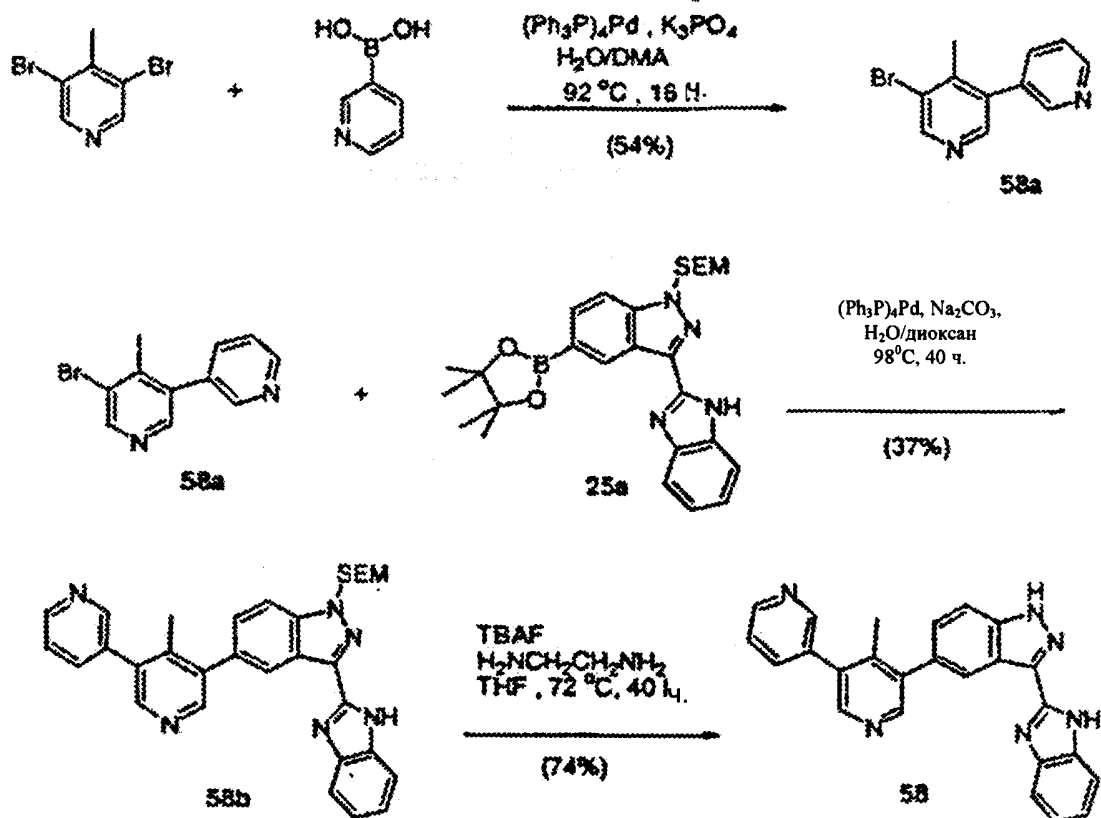
(b) Междинно съединение 57b: *N*-{4-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин-8-ил}-бензил-амин

Съединението от заглавието бе получено със 72 % добив от междинно съединение 25a и междинно съединение 57a подобно на процедурата за междинно съединение 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.24 - 7.52 (m, 9H), 7.17 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.86 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.58 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.97 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.03 (s, 9H).

(c) Пример 57: *N*-{4-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-изохинолин-8-ил}-бензил-амин

Съединението от заглавието бе получено със 72 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 57b по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 2H), 7.30 - 7.63 (m, 8H), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 6.90 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz). Анал. (C₃₀H₂₂N₆•0.5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z изчислено 467, намерено 467.

Пример 58: 3-[3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[3,3']бипиридинил



(a) Междинно съединение 58a: 5-Бromo-4-метил-[3,3']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено с 54 % добив от 3,5-дибромо-4-метил-пиридин и 3-пиридилборна киселина аналогично на процедурата за междинно съединение 53a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.33 (s, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 2.35 (m, 3H). Анал. (C₁₁H₉BrN₂·0.1 H₂O) C, H, N.

(b) Междинно съединение 58b: 3-[3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[3,3']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено с 37 % добив от междинно съединение 25a и междинно съединение 58a аналогично на процедурата за междинно съединение 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (s, 1H), 8.68 -

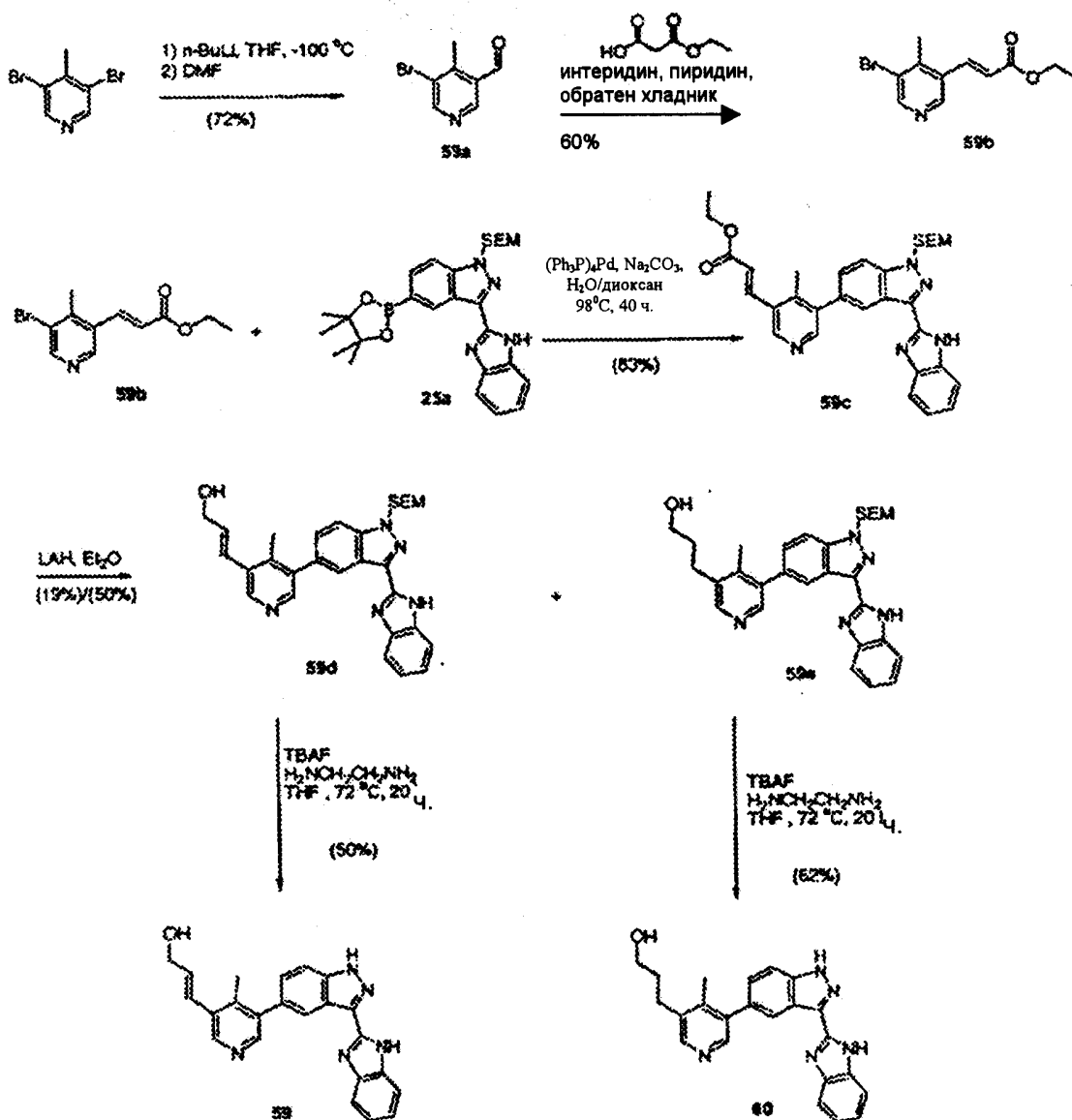
8.71 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 3H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.19 (s, 3H), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.05 (s, 9H).

(c) Пример 58: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[3,3']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено със 74 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **58b** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.65 (dd, 1H, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.49 - 7.57 (m, 3H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 2.16 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ изчислено 403, намерено 403.

Пример 59: (E)-3-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-проп-2-ен-1-ол и

Пример 60: (E)-3-{5-[3-1H-Бензоимидазол-2-ил]-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-пропан-1-ол



(а) Междинно съединение 59а: 5-Бромо-4-метил-пиридин-3-карбалдехид

3,5-Дибромо-4-метил-пиридин (3.8 g, 15.1 mmol) бе разбъркван в сух THF (150 mL) при -100 °C (N₂/етер) в атмосфера от аргон. На капки бе прибавен *n*-бутиллитий (2.5 M в хексани, 6.2 mL, 15.4 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 5 min. Добавен бе DMF (1.8 mL, 23.2 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 20 min при -100 °C и после 1 час при -78 °C. Реакцията бе прекъсната с нас. NH₄Cl и екстрахирана с етер.

Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над Na_2SO_4 и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (20 % етилацетат/хексани) даде 2.18 g (72 %) от междинното съединение **59a** като бистро масло, което бавно се втвърди. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 2.76 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 59b: Етилов естер на (E)-3-(5-бромо-4-метил-пиридин-3-ил)-акрилова киселина

Междинното съединение **59a** (690 mg, 3.45 mmol), етилов хидромалонат (600 mg, 4.5 mmol) и пиперидин (170 μL , 1.73 mmol) бяха подложени на кипене под обратен хладник в пиридин (5 mL) за 7 часа. Реакционната смес бе концентрирана *in vacuo* и пречистена със силикагелна хроматография (20 % етилацетат/хексани) до получаване на 560 mg (60 %) от междинното съединение **59b** като восъкоподобно бяло вещество. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 4.29 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.50 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

(c) Междинно съединение 59c: Етилов естер на (E)-3-{5-[3-(1H-бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-акрилова киселина

Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив от междинно съединение **25a** и междинно съединение **59b** подобно на процедурата за междинно съединение **41a**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.83 - 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 6.50 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 5.84 (s, 2H), 4.31 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.65 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.36 (s, 3H), 1.37 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.95 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.04 (s, 9H).

(d) Междинно съединение 59d: (E)-3-{5-[3-(1H-бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-проп-2-ен-1-ол

Разтвор на междинно съединение **59c** (402 mg, 0.73 mmol) в етер (10 mL) бе прибавен на капки към разбърквана суспензия от ЛАН (180 mg, 4.74 mmol) в етер (10 mL) при 0 °C. Реакционната смес бе оставена да се разбърква 3 часа, като едновременно бе затоплена до стайна температура. Реакцията бе прекъсната с вода и екстрахирана с етилацетат. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени над Na₂SO₄ и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (50 % до 100 % етилацетат/хексани) даде 72 mg (19 %) от междинното съединение **59d** като бяла пяна (последвани от 186 mg (50 %) от междинното съединение **59e**). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 - 7.87 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 6.33 - 6.41 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.42 (br s, 2H), 3.65 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.73 (br s, 1H), 0.95 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), -0.04 (s, 9H).

(e) Междинно съединение 59e: (E)-3-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-пропан-1-ол

Виж процедурата за междинно съединение **59d** по-горе. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.83 - 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 3.77 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.65 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.82 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.24 (s, 3H), 1.88 - 1.95 (m, 2H), 1.74 (br s, 1H), 0.94 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), -0.05 (s, 9H).

(f) Пример 59: (E)-3-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-проп-2-ен-1-ол

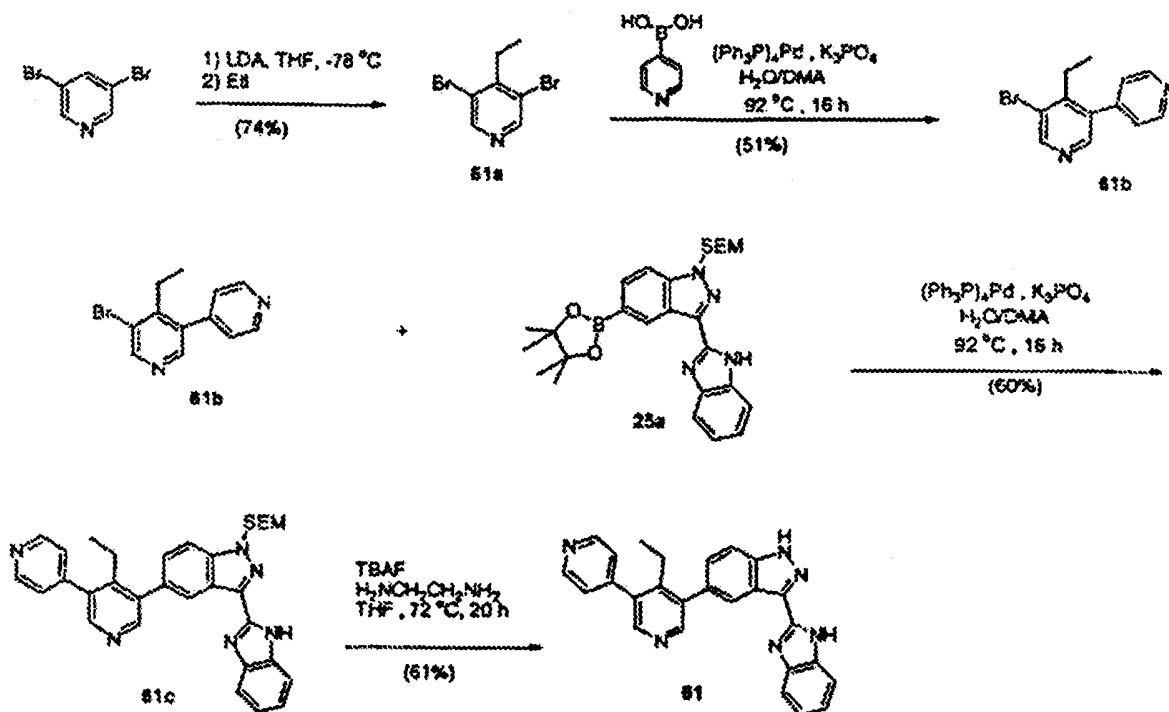
Съединението от заглавието бе получено с 50 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **59d** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.78 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.63 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.20 (br s, 2H), 6.83 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 6.37 - 6.46 (m, 1H), 4.99 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz),

4.19 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). Анал. (C₂₃H₁₉N₅O·0.6 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z изчислено 382, намерено 382.

(g) **Пример 60: (E)-3-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-пропан-1-ол**

Съединението от заглавието бе получено с 62 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **59e** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.44 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.19 (br s, 2H), 4.57 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz), 3.49 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.21 (s, 3H), 1.69 - 1.79 (m, 2H). Анал. (C₂₃H₂₁N₅O·0.5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z изчислено 384, намерено 384.

Пример 61: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-етил-[3,4']бипиридинил



(a) **Междинно съединение 61а: 3,5-Дибромо-4-етил-пиридин**

Съединението от заглавието бе получено със 74 % добив чрез заместването с йодетан на йодометана в процедурата за получаването на

3,5-дибромо-4-метил-пиридин (виж Gu, et al., *Tet. Lett.*, 37, 15, 1996, 2565 - 2568). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 2.92 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.12 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

(b) Междинно съединение 61b: 5-Бромо-4-етил-[3,4']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено с 51 % добив от междинно съединение 61a и 4-пиридилборна киселина подобно на процедурата за междинно съединение 53a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 - 8.74 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.24 (dd, 2H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 2.70 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz). Анал. ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 263/265, намерено 263/265.

(c) Междинно съединение 61c: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-4-етил-[3,4']бипиридинил

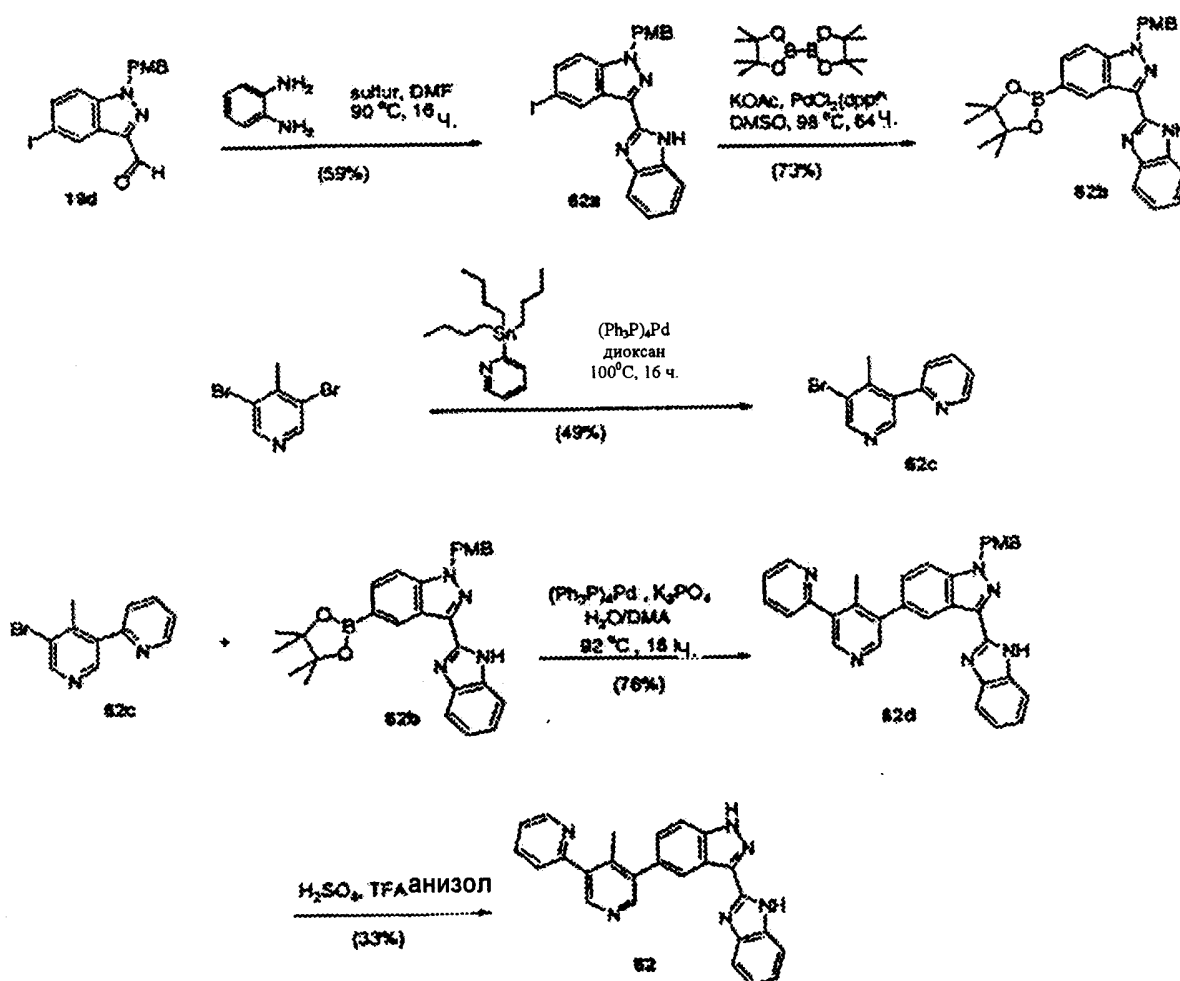
Междинно съединение 61b (188 mg, 0.71 mmol), междинно съединение 25a (385 mg, 0.79 mmol) и калиев фосфат (226 mg, 1.06 mmol) бяха разбърквани в DMA (6 mL)/ H_2O (0.8 mL) в колба, продухвана с аргон. Добавен бе тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (82 mg, 0.07 mmol) и реакционната смес бе разбърквана при 92 °C в атмосфера от аргон 16 часа. Разтворът бе разреден с етилацетат, промит с H_2O и солев разтвор, изсушен над Na_2SO_4 и концентриран *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (75 % до 100 % етилацетат/хексани) даде 232 mg (60 %) от междинното съединение 61c като бистро масло. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H), 8.71 - 8.75 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (dd, 2H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.64 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 0.94 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.77 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), -0.04 (s, 9H).

(d) Пример 61: 5-[3-(1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-етил-[3,4']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено с 61 % добив чрез SEM-отстраняване защитата на междинно съединение 61c по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.79 (s, 1H),

13.02 (s, 1H), 8.71 (dd, 2H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 8.51 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.49 - 7.56 (m, 4H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 2.59 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 0.69 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz). Анал. ($C_{26}H_{20}N_6 \cdot 0.3 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 417, намерено 417.

Пример 62: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[2,3']бипиридинил



(a) Междинно съединение 62а: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 59 % добив от междинно съединение **19d** и фенилендиамин подобно на процедурата за междинно съединение **7c'**. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H, $J = 6.3, 2.1$ Hz), 7.19 - 7.28 (m, 4H), 6.88 (dd, 2H, $J = 6.6, 2.1$ Hz), 5.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H). Анал. ($C_{22}H_{17}N_4O$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 62b: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено със 73 % добив от междинно съединение 62a по начин, аналогичен на получаването на междинното съединение 19e. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.03 (s, 1H), 8.93 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.78 - 7.84 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, $J = 8.7, 0.9$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.20 - 7.27 (m, 4H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.74 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_3$) C, H, N.

(c) Междинно съединение 62c: 5'-Бromo-4'-метил-[2,3']бипиридинил

3,5-Дибromo-4-метил-пиридин (2.0 g, 7.8 mmol) и 2-трибутилстананил-пиридин (2.4 g, 6.5 mmol) бяха разбърквани в диоксан (20 mL), в колба продухвана с аргон. Прибавен бе тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (600 mg, 0.5 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 80 часа при 100 °C. Разтворът бе концентриран *in vacuo* и пречистен със силикагелна хроматография (30 % до 50 % етилацетат/хексани, две пречиствания) до получаване на 788 mg (49 %) от междинното съединение 62c като бяло твърдо вещество. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 - 8.75 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2$) C, H, N.

(d) Междинно съединение 62d: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-[2,3']бипиридинил

Съединението от заглавието бе получено със 76 % добив от междинно съединение 62b и междинно съединение 62c подобно на процедурата за междинно съединение 61c. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.08 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 8.52 - 8.57 (m, 3H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 6.91 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.79 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$) C, H, N.

(e) Пример 62: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-

(a) Междинно съединение 63a: 5-Бromo-1,2,3,4-тетрахидро-[1,7]нафтиридин

Междинно съединение 54c (1.16 g, 3.08 mmol) бе разбърквано с тетрабутиламониев флуорид хидрат (2.0 g, 7.65 mmol) в ацетонитрил (16 mL) 18 часа при 72 °C. Разтворът бе оставен да се охлади и бе разреден с етилацетат. Органичните вещества бяха промити с нас. NaHCO₃ и солев разтвор, изсушени (Na₂SO₄) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография даде 524 mg (80 %) от междинното съединение 63a като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 2H), 2.74 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 1.92 - 2.01 (m, 2H). Анал. (C₈H₉BrN₂) C, H, N.

(b) Междинно съединение 63b: 1-(5-Бromo-3,4-дихидро-2H-[1,7]нафтиридин-1-ил)-етанон

Междинното съединение 63a (212 mg, 1.0 mmol), DIEA (1.4 mL, 8.0 mmol) и оцетен анхидрид (4.0 mmol) бяха разбърквани в сух хлороформ (10 mL) 40 часа при 68 °C. Разтворът бе промит с наситен NaHCO₃ и солев разтвор, изсушен (Na₂SO₄) и концентриран *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (70 % етилацетат/хексани) даде 242 mg (95 %) от междинното съединение 63b като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 3.79 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 2.83 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.01 - 2.08 (m, 2H). Анал. (C₁₀H₁₁BrN₂O) C, H, N.

(c) Междинно съединение 63c: 1-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-3,4-дихидро-2H-[1,7]нафтиридин-1-ил}-етанон

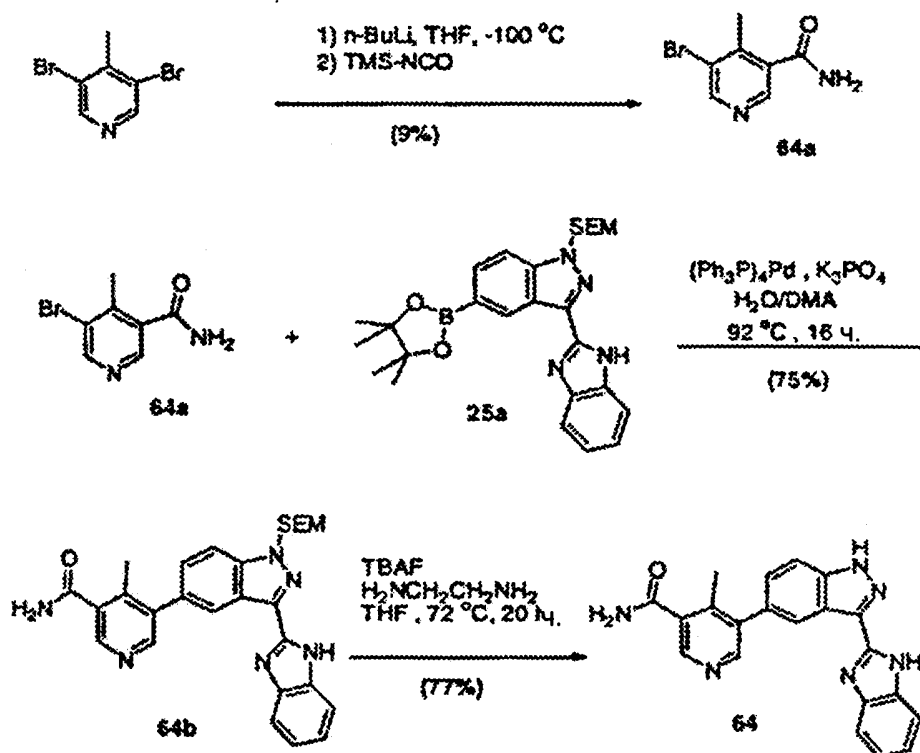
Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив от междинно съединение 25a и междинно съединение 63c подобно на процедурата за междинно съединение 61c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.84 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.64 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.70 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.36 (s, 3H), 1.87 - 1.93 (m, 2H), 0.94 (t, 2H, J = 8.1 Hz), -0.04 (s, 9H). Анал.

(C₃₀H₃₄N₆O₂Si•0.5 H₂O) C, H, N. Анализ: 12.5 mg, 0.1 mmol, 100 °C, 10 min.

(d) Пример 63: 1-{5-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-3,4-дихидро-2*H*-[1,7]нафтиридин-1-ил}-етанон

Съединението от заглавието бе получено с 65 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **63c** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (br s, 1H), 7.49 (dd, 2H, *J* = 5.7, 1.5 Hz), 7.20 (br s, 2H), 3.74 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.63 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.79 - 1.85 (m, 2H). Анал. (C₂₄H₂₀N₆O) C, H, N. MS (ES) [*m*+*H*]/*z* изчислено 409, намерено 409.

Пример 64: 5-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-4-метил-никотинамид



(a) Междинно съединение 64a: 3-Бromo-4-метил-5-карбоксамоил-пиридин

Разтвор на 3,5-дибромопиридин (3g, 11.9 mmol) в 150 mL сух THF бе охладен до -100 °C (баня етер-N₂) и на капки в продължение на 3 min бе

прибавен BuLi (5 mL от 2.5 M разтвор в хексани, 12.5 mmol). След още 2 min бе добавен триметилсилилизоцианат (3.8 mL от 85 % разтвор, 3.24 g, 24 mmol) до жълт анион и всичко бе разбърквано 30 min при -100 °C, 30 min при -60 °C и после бе оставено да достигне 25 °C и разбърквано 12 часа. Реакционната смес бе излята в наситен воден NH₄Cl, екстрахирана с етилацетат, органичните слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени (Na₂SO₄) и концентрирани. Пречистването на остатъка с хроматография върху силициев диоксид (5:1 до 10:1 хексани-етилацетат, после 100 % етилацетат) даде 236 mg (9 %) от амида **64a**. R_f = 0.09 (50 % етилацетат в хексани); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (bs, 1H), 8.54 (bs, 1H), 5.98 (bs, 1H), 5.93 (bs, 1H). (LCMS: M⁺ 215).

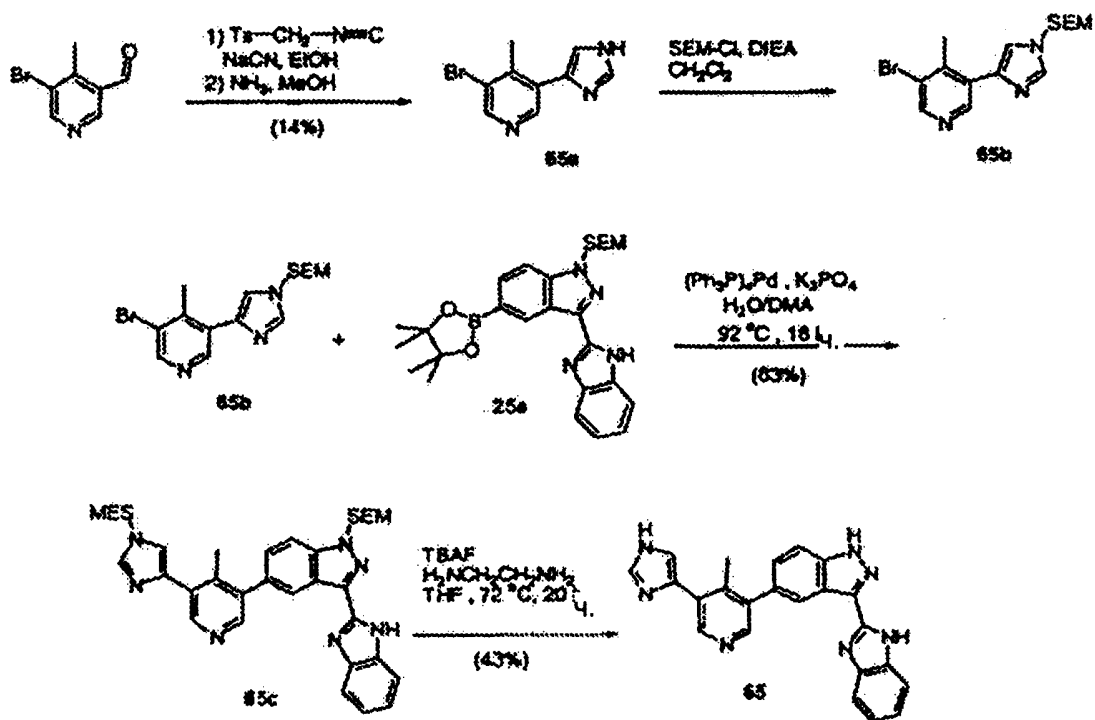
(b) Междинно съединение 64b: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-никотинамид

Съединението от заглавието бе получено със 75 % добив от междинно съединение **25a** и междинно съединение **64a** подобно на процедурата за междинно съединение **61c**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 - 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 6.13 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.40 (s, 3H), 0.94 (t, 2H, J = 8.1 Hz), -0.04 (s, 9H).

(c) Пример 64: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-никотинамид

Съединението от заглавието бе получено със 77 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **64b** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (s, 1H), 13.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.68 (br s, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 2H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). Анал. (C₂₁H₁₆N₆O•0.55 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z изчислено 369, намерено 369.

Пример 65: 3-(1*H*-Бензоимдазол-2-ил)-5-[5-(1*H*-имидазол-4-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-1*H*-индазол



(а) Междинно съединение 65а: 3-Бромо-4-метил-5-1*H*-имидазол-4-ил-пиридин

Към разбърквана суспензия от тозилметилизотиоцианид (1.02 g, 5.25 mmol) и 3-бромо-4-метил-5-формилпиридин (1.0 g, 5 mmol) в 5 mL сух етанол бе добавен фино стрит на прах NaCN (25 mg, 0.5 mmol) при 25 °C. След 30 min реакционната смес бе концентрирана до масло. Полученото масло бе прибавено към наситен разтвор от амоняк в сух метанол в херметична епруветка и бе нагрявано 24 часа до 100 °C. Охлаждането и концентрирането, последвани от хроматография върху силициев диоксид (10:1 етилацетат-хексани) даде 167 mg (14 %) от 65а като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.56 (s, 3H).

(b) Междинно съединение 65b: 3-Бромо-4-метил-5-[1-(2-триметил-силанил-етоксиметил)-1*H*-имидазол-4-ил]-пиридин

Междинно съединение 65а бе SEM-защитено с 45 % добив по начин,

аналогичен на процедурата за междинно съединение 49а. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 5.33 (s, 2H), 3.56 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.58 (s, 3H), 0.94 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.00 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{OSi}$) C, H, N.

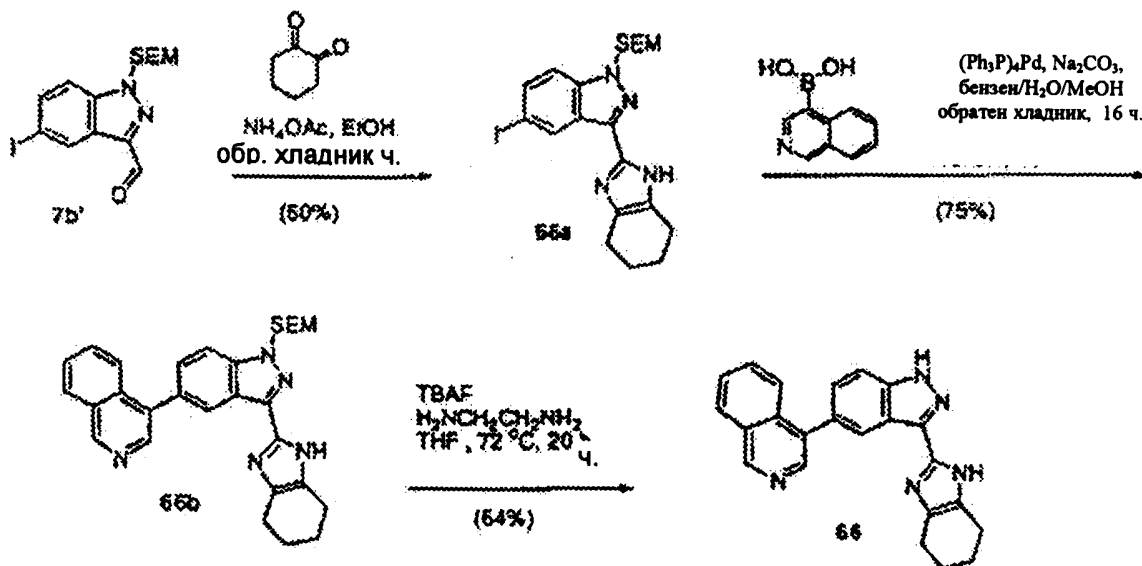
(c) Междинно съединение 65c: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-{5-[1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-имидазол-4-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив от междинно съединение 25а и междинно съединение 65b подобно на процедурата за междинно съединение 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 3H), 5.84 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.55 - 3.68 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 0.92 - 0.98 (m, 4H), -0.01 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

(d) Пример 65: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-[5-(1H-имидазол-4-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 43 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 65c по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.78 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.69 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.47 - 7.51 (m, 3H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_7 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 392, намерено 392.

Пример 66: 4-[3-(4,5,6,7-Тетрахидро-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин



(а) Междинно съединение 66а: 5-Йодо-3-(4,5,6,7-тетрахидро-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол

Разтвор от междинно съединение 7b' (500 mg, 1.24 mmol), 1,2-циклохександион (146 mg, 1.3 mmol) и амониев ацетат (575 mg, 7.44 mmol) в етанол (12 mL), бе разбъркван при кипене под обратен хладник 4 часа. Реакционната смес бе разредена с етилацетат и промита със солев разтвор, изсушена (Na_2SO_4) и концентрирана *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (20 % етилацетат/хексани) даде 366 mg (60 %) от съединението от заглавието като светложълта пяна. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (br s, 1H), 8.88 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.67 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.70 (br s, 4H), 1.89 (br s, 4H), 0.88 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.06 (s, 9H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{IN}_4\text{OSi}$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 66b: 4-[3-(4,5,6,7-Тетрахидро-1H-бензоимидазол-2-ил)-1-(2-триметилсиланил-етоксиметил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

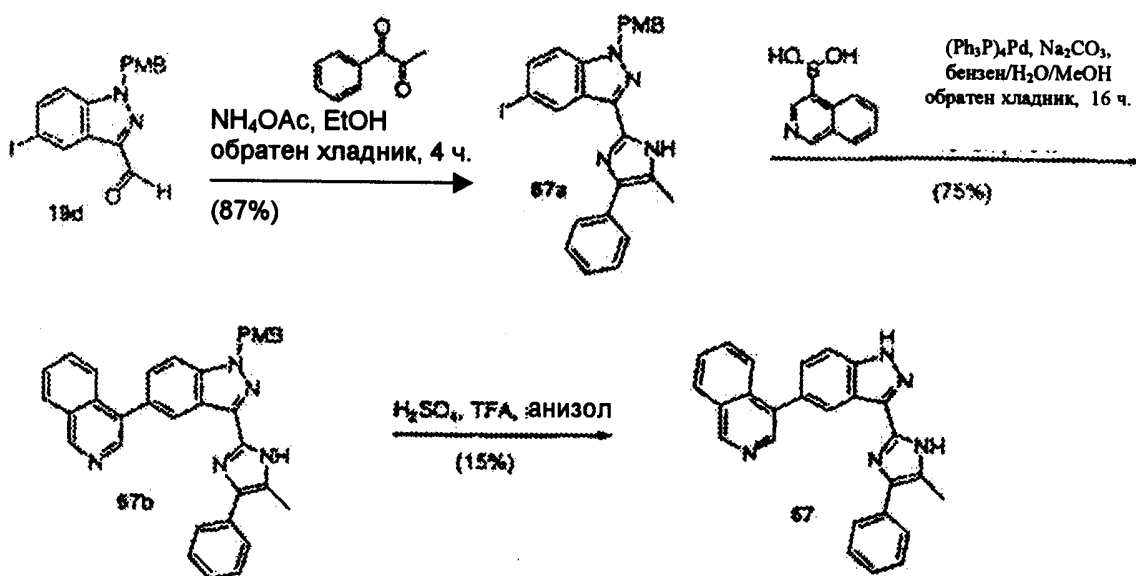
Съединението от заглавието бе получено със 75 % добив от

междинно съединение **66a** и изохинолин-4-борна киселина (EP 976 747) подобно на процедурата за междинно съединение **7d'**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 1H), 7.85 - 7.89 (s, 1H), 7.57 - 7.70 (m, 4H), 5.80 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.7 (br s, 4H), 1.86 (br s, 4H), 0.96 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), -0.03 (s, 9H).

(c) **Пример 66: 4-[3-(4,5,6,7-Тетрахидро-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин**

Съединението от заглавието бе получено с 64 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение **66b** по начин, аналогичен на процедурата от пример 41. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.31 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.69 - 7.85 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 2.50 (br s, 4H), 1.73 (br s, 4H). Анал. ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 366, намерено 366.

Пример 67: 4-[3-(4-Метил-5-фенил-1H-имидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин



(a) **Междинно съединение 67a: 5-Йодо-1-(4-метокси-бензил)-3-(4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-ил)-1H-индазол**

Съединението от заглавието бе получено от междинно съединение

19d и 1-фенил-1,2-пропандион подобно на процедурата за междинно съединение **66a**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (br s, 0.5H), 9.71 (br s, 0.5H), 8.98 (br s, 0.5H), 8.92 (br s, 0.5H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.44 - 7.53 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.11 (прив. d, 3H, $J = 8.7$ Hz), 6.81 (dd, 2H, $J = 6.6, 1.8$ Hz), 5.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).
Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

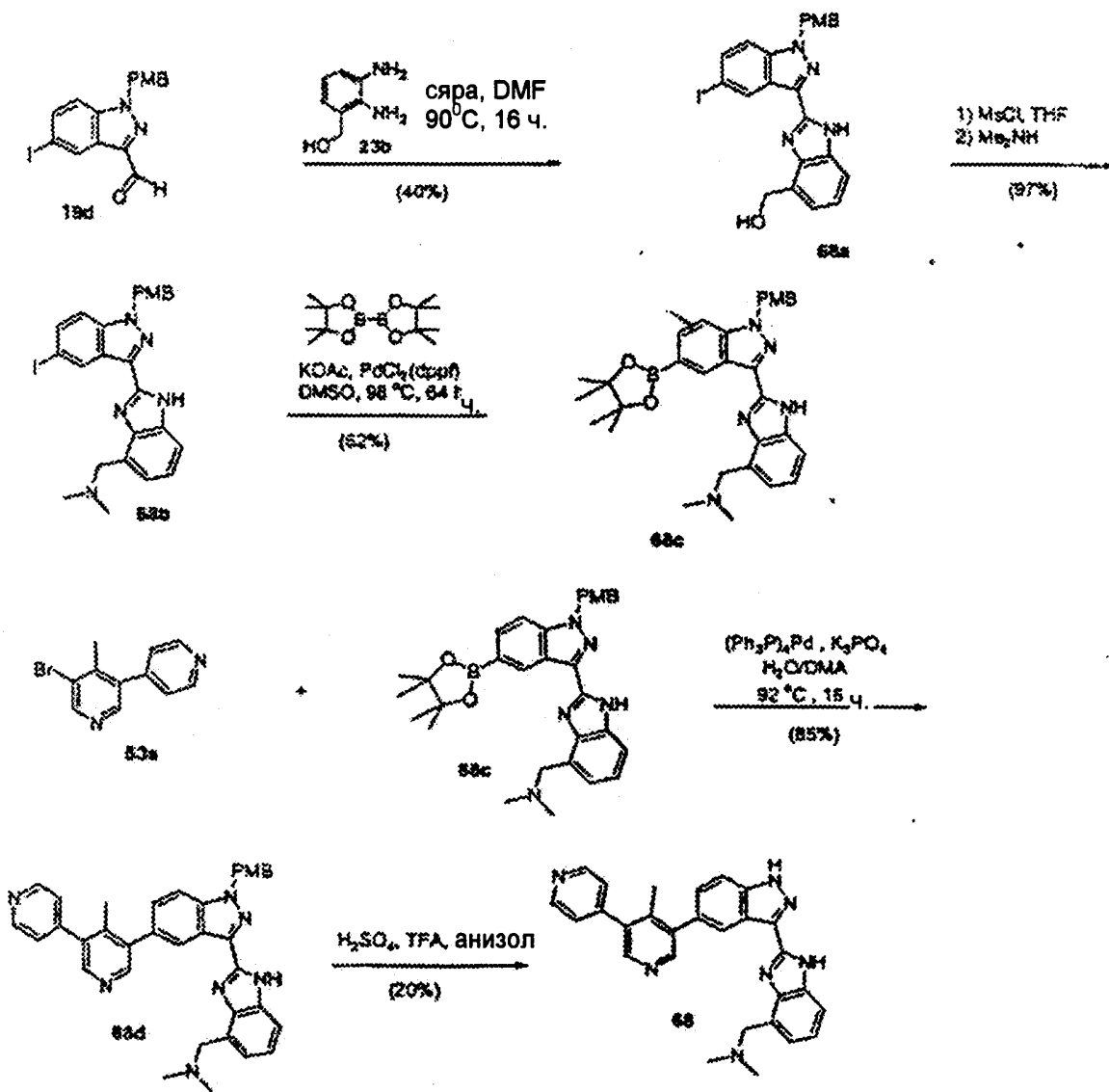
(b) Междинно съединение 67b: 4-[1-(4-Метокси-бензил)-3-(4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Съединението от заглавието бе получено със 75 % добив от междинно съединение **67a** и изохинолин-4-борна киселина (EP 976 747) по начин, аналогичен на процедурата за междинно съединение **7d'** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (br s, 0.5H), 9.85 (br s, 0.5H), 9.28 (s, 1H), 8.76 (br s, 0.5H), 8.70 (br s, 0.5H), 8.59 (s, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.37 - 7.68 (m, 8H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 6.86 (dd, 2H, $J = 6.6, 1.5$ Hz), 5.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.54 (br s, 1.5H), 2.49 (br s, 1.5H).

(c) Пример 67: 4-[3-(4-Метил-5-фенил-1H-имидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-изохинолин

Съединението от заглавието бе получено с 15 % добив чрез PMB-отстраняване защитата на междинното съединение **67b** по начин, аналогичен на процедурата от пример **62**. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.67 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.66 - 7.91 (m, 6H), 7.57 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.30 - 7.33 (m, 2H), 7.15 - 7.18 (m, 1H), 2.50 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 402, намерено 402.

Пример 68: Диметил-{2-[5-(4-метил-{3;4}бипиридинил-5-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-амин



(a) Междинно съединение 68a: {2-[5-Йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-метанол

Съединението от заглавието бе получено с 40 % добив от междинно съединение 19d и междинно съединение 23b подобно на процедурата за междинно съединение 7c'. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 0.5H), 12.87 (s, 0.5H), 8.91 (s, 1H), 7.64 - 7.77 (m, 2.5H), 7.37 (dd, 0.5H, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.18 - 7.27 (m, 4H), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.73 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.14 - 5.24 (m, 1H), 5.03 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 4.86 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 3.69 (s, 3H).

(b) Междинно съединение 68b: {2-[5-Йодо-1-(4-метокси-бензил)-1H-

индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил)-диметил-амин

Междинно съединение **68a** (2.5 g, 4.9 mmol) и DIEA (1.38 mL, 10 mmol) бяха разбърквани в THF (90 mL) при 0 °C. Добавен бе метансулфонил-хлорид (0.76 mL, 9.8 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 2.5 часа при 0 °C. През разтвора за 1 min бе барботиран диметиламин и реакционната смес бе оставена да се разбърква 2 часа, като бе затоплена до стайна температура. Разтворът бе угасен с H₂O и екстрахиран с етилацетат. Органичните вещества бяха промити с нас. NaHCO₃ и солев разтвор, изсушени (Na₂SO₄) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (0.2 % NH₄OH/3 % MeOH/етилацетат) даде 2.56 g (97 %) от междинното съединение **68b** като бяла пяна. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.63 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.07 - 7.25 (m, 5H), 6.85 (dd, 2H, *J* = 6.6, 1.8 Hz), 5.61 (s, 2H), 3.77 (прив. s, 5H), 2.33 (s, 6H).

(c) Междинно съединение 68c: {2-[1-(4-Метокси-бензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил)-диметил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 62 % добив от междинно съединение **68b** подобно на метода за получаване на междинното съединение **19e**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H, *J* = 8.4, 0.9 Hz), 7.35 (dd, 1H, *J* = 8.4, 0.9 Hz), 7.16 - 7.21 (m, 4H), 6.85 (dd, 2H, *J* = 6.9, 1.8 Hz), 5.64 (s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 1.37 (s, 12H).

(d) Междинно съединение 68d: Диметил-{2-[5-(4-метил-[3,4']бипиридинил-5-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-амин

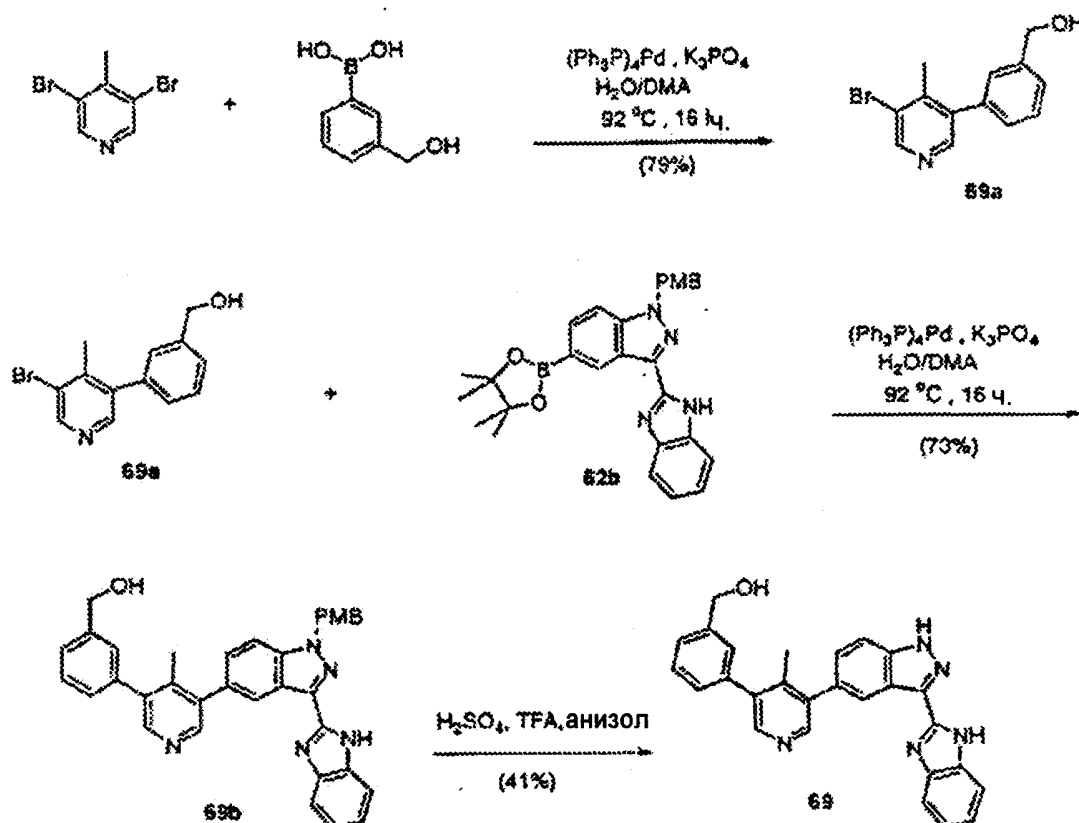
Съединението от заглавието бе получено с 85 % добив от междинно съединение **68c** и междинно съединение **53a** подобно на процедурата за междинно съединение **61c**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 - 8.75 (m, 4H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.46 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.34 - 7.40 (m, 3H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.19 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.08 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.70 (s, 2H), 3.79 (прив. s, 5H), 2.34 (s, 6H), 2.19

(s, 3H).

(е) Пример 68: Диметил-{2-[5-(4-метил-[3,4']бипиридинил-5-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-илметил}-амин

Съединението от заглавието бе получено с 20 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинното съединение 68d по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.71 (dd, 2H, *J* = 4.5, 1.5 Hz), 8.56 (br s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.39 - 7.58 (m, 4H), 7.17 (br s, 2H), 3.76 - 3.99 (m, 2H), 2.14 - 7.29 (m, 9H). Анал. (C₂₈H₂₅N₇·1.5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* изчислено 460, намерено 460.

Пример 69: (3-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-фенил)-метанол



(а) Междинно съединение 69а: [3-(5-Бromo-4-метил-пиридин-3-ил)-фенил]-метанол

Съединението от заглавието бе получено със 79 % добив от 3,5-

дибромо-4-метил-пиридин и 3-(хидроксиметил)-фенил-борна киселина подобно на процедурата за междинно съединение 53а. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 4.76 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.48 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 2.32 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

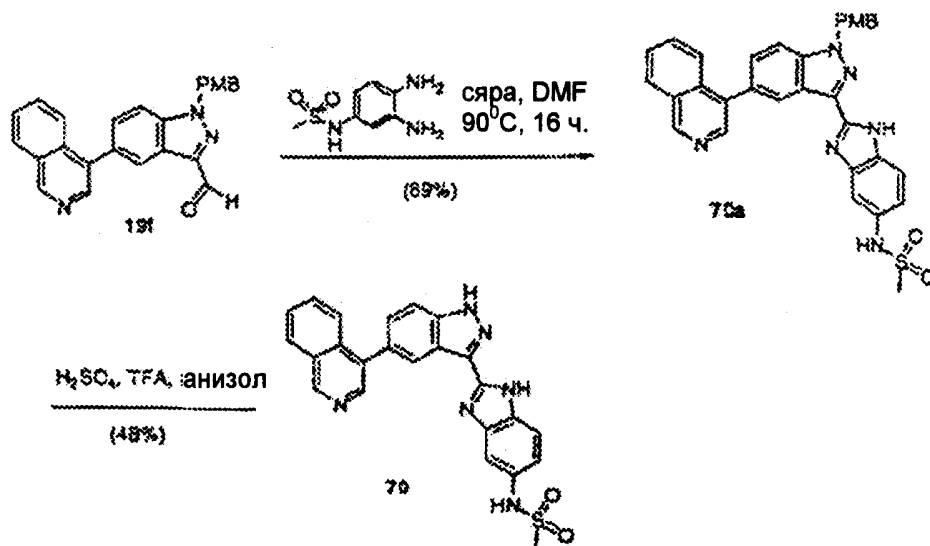
(b) Междинно съединение 69b: (3-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-фенил)-метанол

Съединението от заглавието бе получено с 83 % добив от междинно съединение 62b и междинно съединение 69a подобно на процедурата за междинно съединение 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 - 7.87 (m, 1H), 7.36 - 7.49 (m, 7H), 7.22 - 7.31 (m, 4H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.60 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.51 (br s, 1H), 2.11 (s, 3H).

(c) Пример 69: (3-{5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-фенил)-метанол

Съединението от заглавието бе получено с 41 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинно съединение 69b по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.79 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.49 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 8.41 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.34 - 7.69 (m, 7H), 7.19 - 7.22 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 432, намерено 432.

Пример 70: *N*-[2-(5-Изохинолин-4-ил-1*H*-индазол-3-ил)-3*H*-бензоимидазол-5-ил]-метансулфонамид



(a) Междинно съединение 70а: *N*-[2-[5-Изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1*H*-индазол-3-ил]-3*H*-бензоимидазол-5-ил]-метансулфонамид

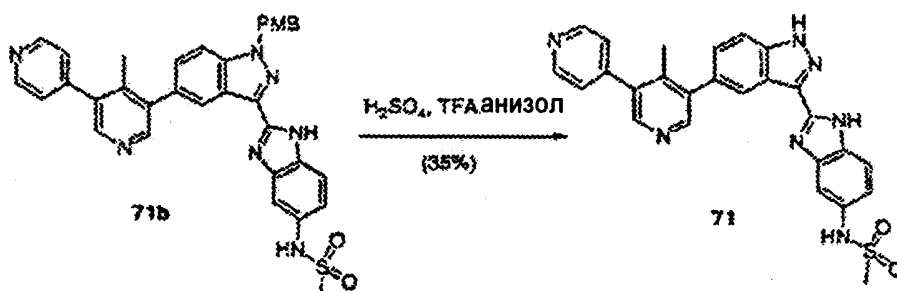
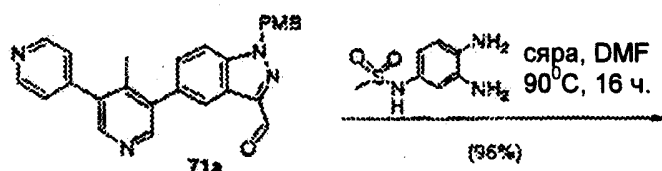
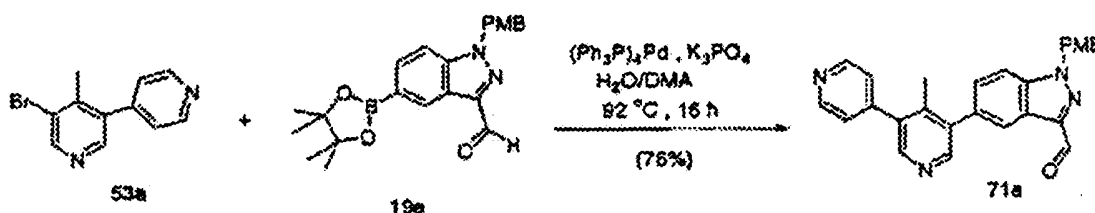
Съединението от заглавието бе получено с 89 % добив от междинно съединение 19f и *N*-(3,4-диаминофенил)метансулфонамид (виж Rajarra et al., *Indian J. Chem. Sect. B*, 19, 7, 1980, 533 - 535) подобно на процедурата за междинно съединение 7с'. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ 9.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 7.58 - 7.63 (m, 3H), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.16 (br s, 1H), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.76 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

(b) Пример 70: *N*-[2-(5-Изохинолин-4-ил-1*H*-индазол-3-ил)-3*H*-бензоимидазол-5-ил]-метансулфонамид

Съединението от заглавието бе получено с 48 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинно съединение 70а по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (s, 1H), 13.04 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.72 - 7.88 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.54 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 2.91 (s, 3H). Анал.

(C₂₄H₁₈N₄O₂S·1.05 H₂O) C, H, N, S. MS (ES) [m+H]⁺/z изчислено 455, намерено 455.

Пример 71: N-{2-[5-(4-Метил-[3,4']бипиридинил-5-ил)-1H-индазол-3-ил]-3H-бензоимидазол-5-ил}-метансулфонамид



(а) Междинно съединение 71а: 1-(4-Метокси-бензил)-5-(4-метил-[3,4']бипиридинил-5-ил)-1H-индазол-3-карбалдехид

Съединението от заглавието бе получено със 76 % добив от междинно съединение 19е и междинно съединение 53а подобно на процедурата за междинно съединение 61с. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (s, 1H), 8.73 (dd, 2H, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.26 - 7.34 (m, 4H), 6.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.67 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). Анал. (C₂₇H₂₂N₄O₂·0.25 H₂O) C, H, N.

(b) Междинно съединение 71b: N-{2-[5-(4-Метил-[3,4']бипиридинил-5-ил)-1H-индазол-3-ил]-3H-бензоимидазол-5-ил}-метансулфонамид

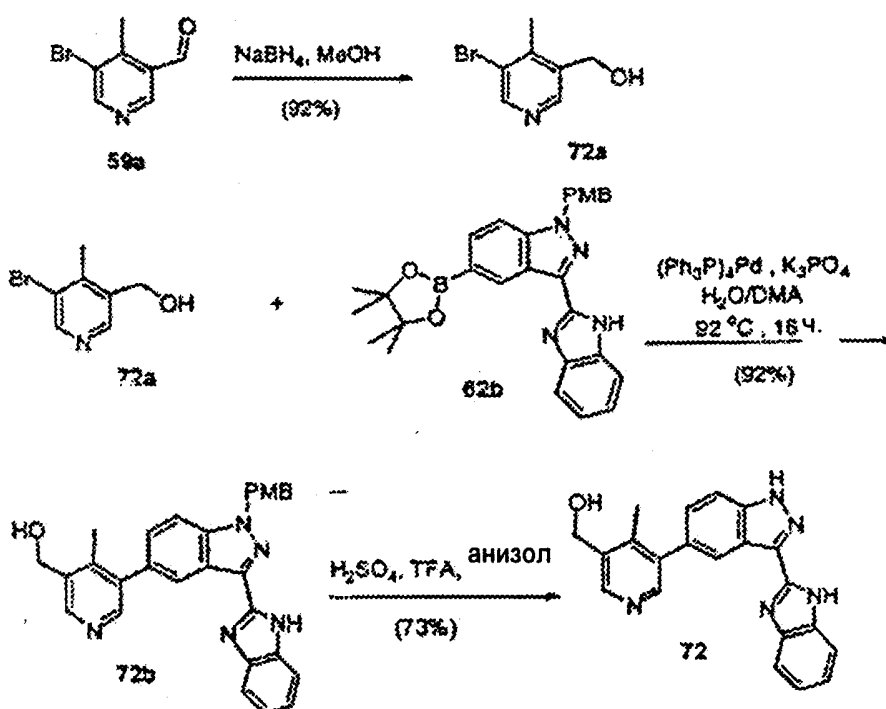
метансулфонамид

Съединението от заглавието бе получено с 96 % добив от междинно съединение 71a и *N*-(3,4-диаминофенил)метансулфонамид подобно на процедурата за междинно съединение 7c. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8.66 (dd, 2H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 8.52 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.47 - 7.65 (m, 5H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (br s, 1H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.72 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

(c) Пример 71: *N*-{2-[5-[4-Метил-[3,4']бипиридинил-5-ил]-1*H*-индазол-3-ил]-3*H*-бензоимидазол-5-ил]-метансулфонамид

Съединението от заглавието бе получено с 35 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинно съединение 71b по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.70 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 8.54 (s, 1H), 8.47 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.49 - 7.58 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 2.93 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} \cdot 1.45 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 496, намерено 496.

Пример 72: {5-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-метанол



(a) Междинно съединение 72a: (5-Бромо-4-метил-пиридин-3-ил)-метанол

Междинното съединение 59a (1.5 g, 7.5 mmol) бе разбърквано в MeOH при 0 °C. На порции бе прибавен натриев борохидрид (850 mg, 22.5 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 1 час. Разтворът бе разреден с етилацетат и органичните вещества бяха промити с H₂O и солев разтвор, изсушени (MgSO₄) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (80 % до 100 % етилацетат/хексани) даде 1.39 g (92 %) от междинното съединение 72a като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 4.75 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.37 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz).

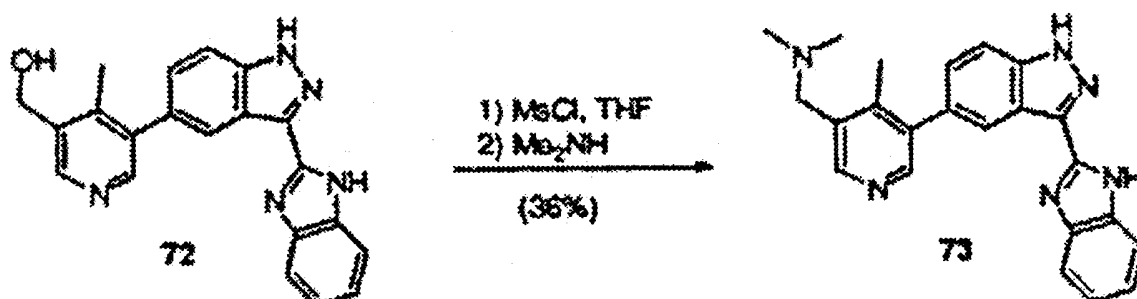
(b) Междинно съединение 72b: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-метанол

Съединението от заглавието бе получено с 92 % добив от междинно съединение 62b и междинно съединение 72a подобно на процедурата за междинно съединение 61c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.21 - 7.32 (m, 5H), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.60 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz), 4.80 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H).

(c) Пример 72: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ил}-метанол

Съединението от заглавието бе получено с 59 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинно съединение 72b по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.78 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.44 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.5 Hz), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 5.29 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 4.64 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 2.22 (s, 3H). Анал. (C₂₁H₁₇N₅O•1.25 H₂O) C, H, N. MS (ES) (*m*+*H*)/*z* изчислено 356, намерено 356.

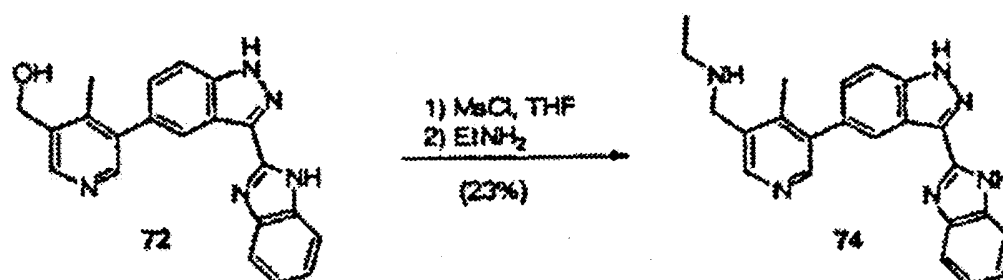
Пример 73: {5-[3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-диметил-амин



(а) Пример 73: {5-[3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-диметил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 36 % добив от пример 72 и диметиламин със синтезен метод, аналогичен на този за междинно съединение 68b. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.38 - 8.42 (m, 3H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.44 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 3.48 (br s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). Анал. (C₂₃H₂₂N₆•0.8 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* изчислено 383, намерено 383.

Пример 74: {5-[3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-етил-амин

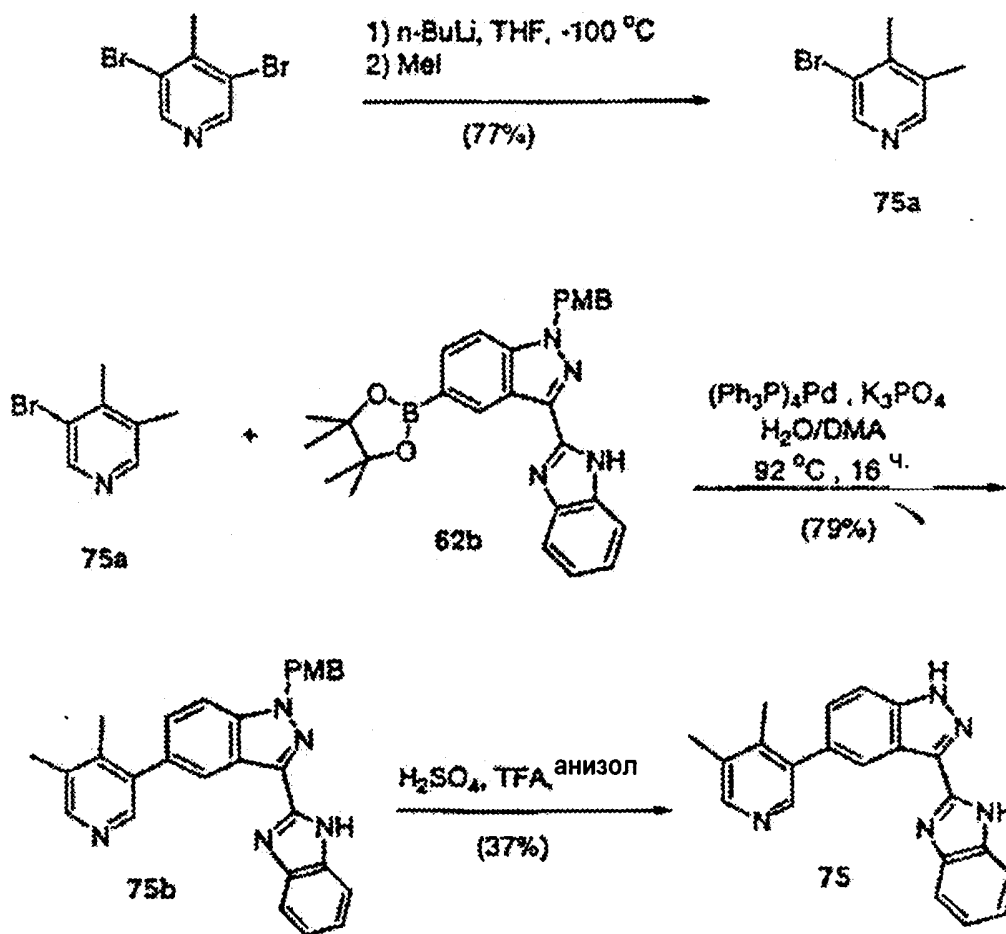


(а) Пример 74: {5-[3-(1H-Бензоимдазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-етил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 23 % добив от пример 72 и етиламин със синтезен метод, аналогичен на този за междинно съединение 68b. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.76 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H),

8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.43 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.65 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.26 (s, 3H), 1.08 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). Анал. ($C_{23}H_{22}N_6 \cdot 0.5 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 383, намерено 383.

Пример 75: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4,5-диметил-пиридин-3-ил)-1H-индазол



(a) Междинно съединение 75a: 5-Бromo-3,4-диметил-пиридин

Съединението от заглавието бе получено от 3,5-дибромо-4-метил-пиридин и йодометан подобно на процедурата за междинно съединение 59a. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

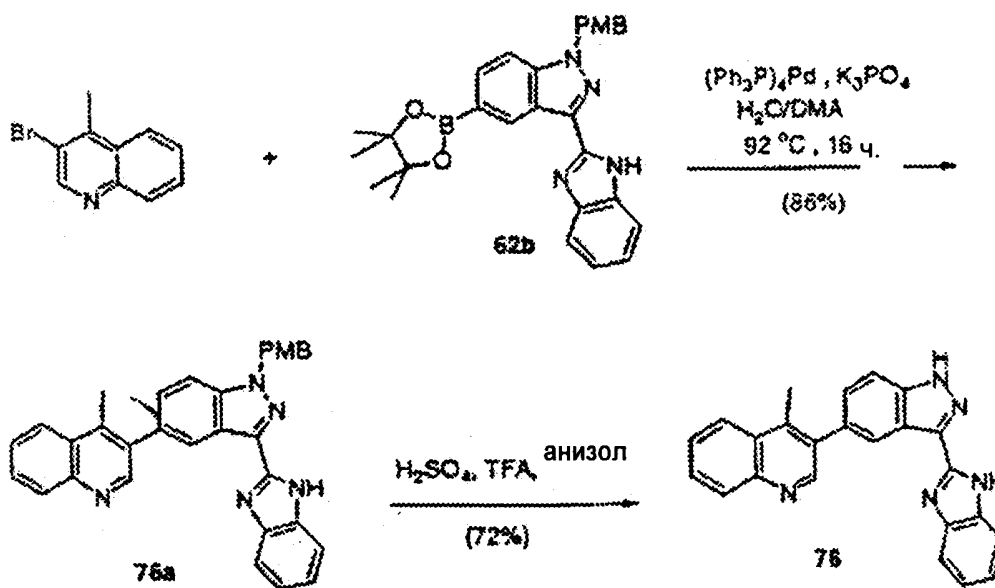
(b) Междинно съединение 75b: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4,5-диметил-пиридин-3-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено със 79 % добив от междинно съединение **62b** и междинно съединение **75a** подобно на процедурата за междинно съединение **61c**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.18 - 7.27 (m, 5H), 6.81 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 5.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

(c) **Пример 75: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4,5-диметилпиридин-3-ил)-1H-индазол**

Съединението от заглавието бе получено с 37 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинно съединение **75b** по начин, аналогичен на пример **62**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.76 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J = 8.4, 0.6$ Hz), 7.51 - 7.69 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.17 - 7.22 (m, 2H) 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 340, намерено 340.

Пример 76: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-хинолин



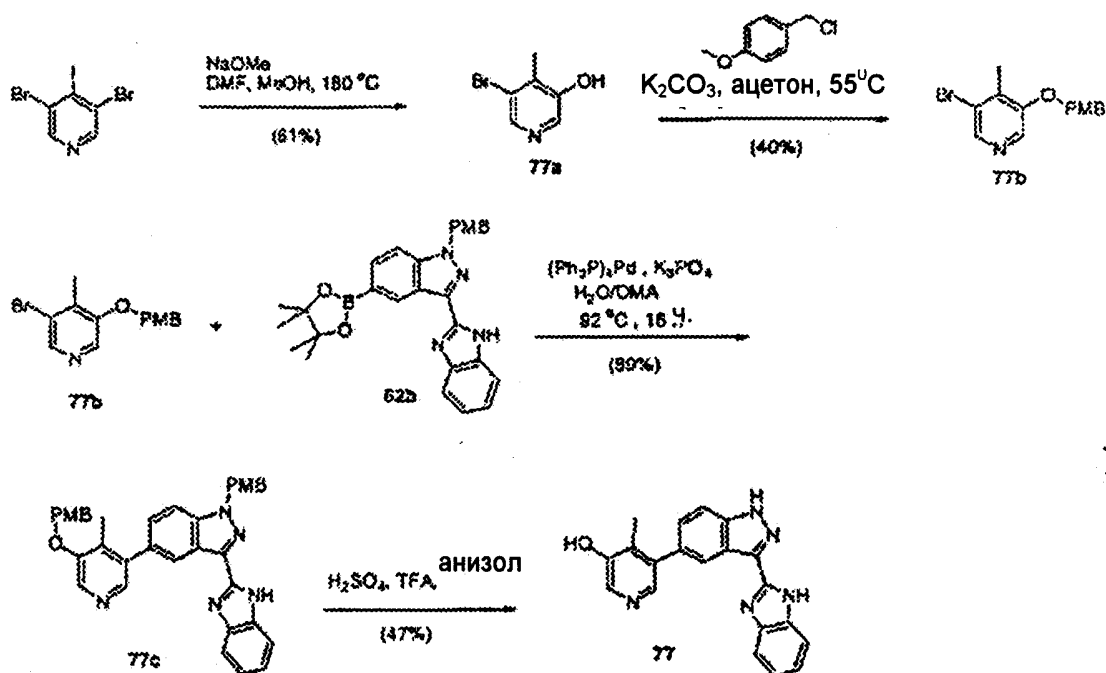
(a) **Междинно съединение 76a: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-хинолин**

Съединението от заглавието бе получено с 86 % добив от междинно съединение **62b** и 3-бromo-4-метилхинолин (виж Kwon et al., *Synthesis*, 1976, 249) подобно на процедурата за междинно съединение **61c**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H, $J = 7.8, 0.3$ Hz), 8.14 (dd, 1H, $J = 7.8, 0.3$ Hz), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.27 - 7.35 (m, 4H), 6.91 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 5.68 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Пример 76: 3-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-хинолин

Съединението от заглавието бе получено със 72 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинно съединение **76a** по начин, аналогичен на процедурата от пример **62**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.81 (s, 1H), 13.06 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.68 - 7.84 (m, 3H), 7.55 - 7.59 (m, 3H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 2.66 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ /z изчислено 376, намерено 376.

Пример 77: 5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ол



(a) Междинно съединение 77a: 5-Бромо-4-метил-пиридин-3-ол

3,5-Дибромо-4-метил-пиридин (2.42 g, 9.64 mmol) и натриев метоксид (3.12 g, 57.8 mmol) бяха разбърквани в смес от DMF (8 mL) и MeOH (2 mL) в запечатана епруветка 24 часа при 180 °C. Реакционната смес бе оставена да се охлади и бе концентрирана *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (100 % етилацетат) даде 1.10 g (61 %) от междинното съединение 77a като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). Анал. (C₆H₆BrNO) C, H, N.

(b) Междинно съединение 77b: 3-Бромо-5-(4-метокси-бензилокси)-4-метил-пиридин

Междинното съединение 77a (1.0 g, 5.3 mmol), тетраметиламониев йодид (107 mg, 0.53 mmol) и калиев карбонат (1.47g, 10.6 mmol) бяха разбърквани в ацетон (30 mL). Добавен бе *p*-метоксибензилхлорид (1.08 mL, 7.98 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 8 часа при 55 °C. Разтворът бе разреден с етилацетат. Органичните вещества бяха промити с H₂O и солев разтвор, изсушени (MgSO₄) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (25 % етилацетат/хексани) даде 648 mg (40 %) от междинното съединение 77b като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). Анал. (C₁₄H₁₄BrNO₂) C, H, N.

(c) Междинно съединение 77c: 5-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1*H*-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ол

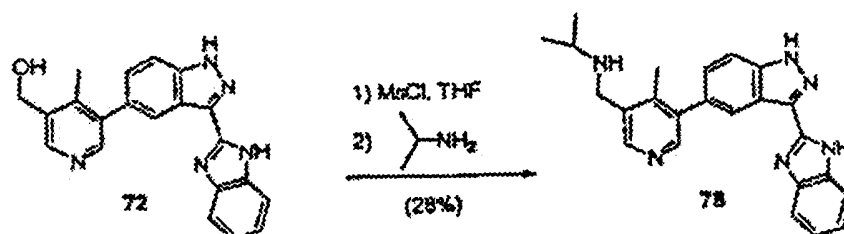
Съединението от заглавието бе получено с 89 % добив от междинно съединение 62b и междинно съединение 77b подобно на процедурата за междинно съединение 61c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.34 - 7.49 (m, 5H), 7.21 - 7.29 (m, 4H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.61 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

(d) Пример 77: 5-[3-(1*H*-Бензоимидазол-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-ол

Съединението от заглавието бе получено с 47 % добив чрез PMB-

отстраняване на защитата на междинно съединение 77c по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.74 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H, $J = 8.4, 0.6$ Hz), 7.69 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.17 - 7.22 (m, 2H) 2.09 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 340, намерено 340.

Пример 78: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-изопропил-амин

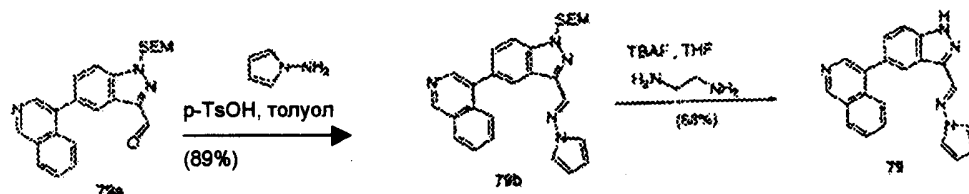


(a) Пример 78: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-изопропил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 28 % добив от пример 72 и изопропиламин като се използва процедура, аналогична на получаването на междинно съединение 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.76 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.80 - 2.86 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.07 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 397, намерено 397.

Пример 79: (5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-илметилен)-пирол-1-

ил-амин



(а) Междинно съединение 79а: 5-Изохинолин-4-ил-1-(2-триметил-силанил-етоксиметил)-1H-индазол-3-карбалдехид

Съединението от заглавието бе получено по начин, аналогичен на получаването на междинно съединение 19f, като се замества PMB-защитата със SEM-защита (виж междинно съединение 3а) на междинното съединение 19с. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.30 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H, $J = 6.6, 2.4$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 6.6, 0.6$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 8.7, 0.9$ Hz), 7.64 - 7.70 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 0.97 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), -0.02 (s, 9H).

(b) Междинно съединение 79b: [5-Изохинолин-4-ил-1-(2-триметил-силанил-етоксиметил)-1H-индазол-3-илметилен]-пирол-1-ил-амин

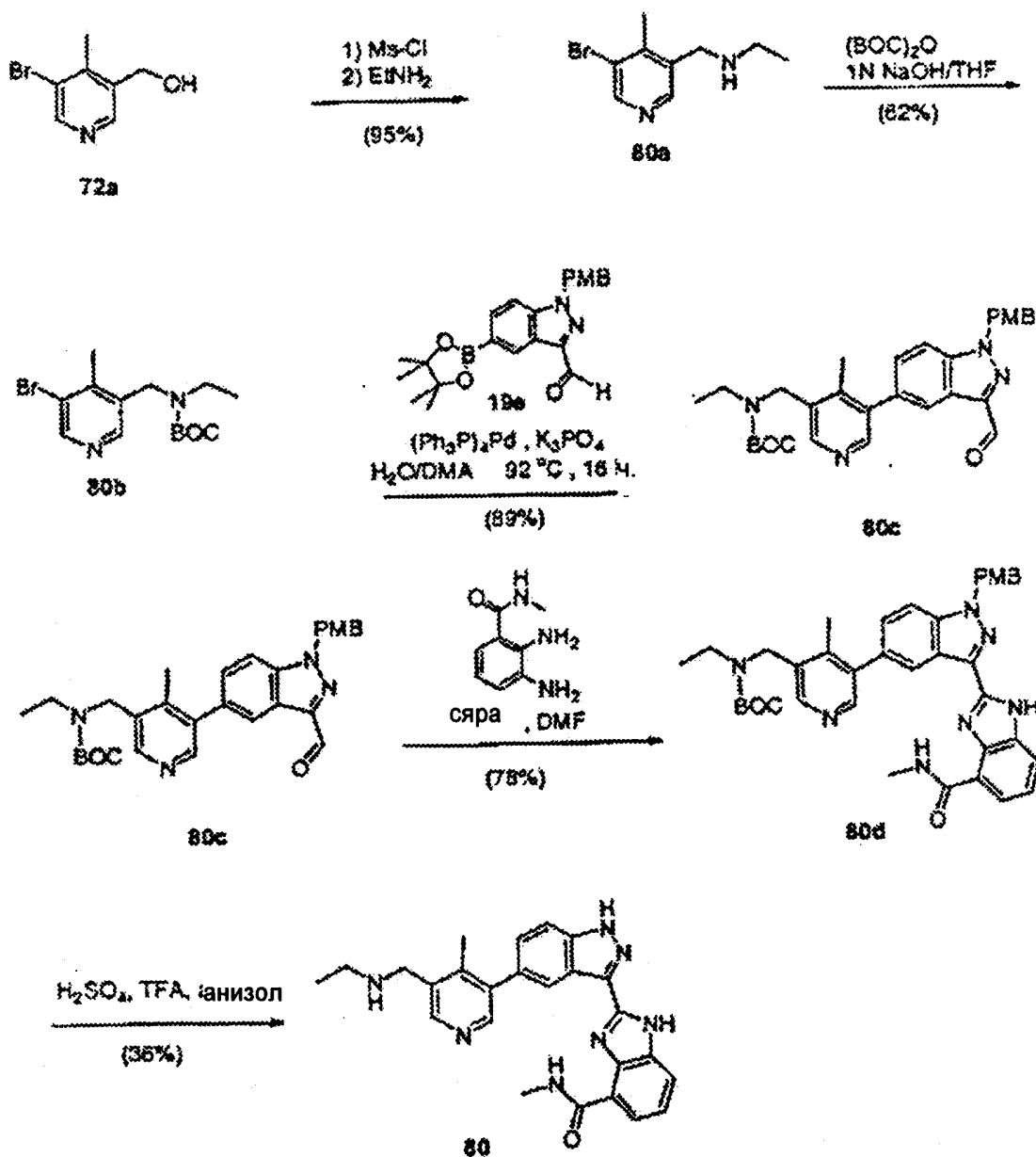
Междинно съединение 79а (400 mg, 0.99 mmol) и 1-аминопирол (98 mg, 1.2 mmol) бяха разбърквани с *p*-толуенсулфонова киселина (10 mg) в толуен (6 mL) 2 часа при 80 °C. Разтворът бе концентриран *in vacuo* и пречистен със силикагелна хроматография (50 % етилацетат/хексани) до получаване на 410 mg (89 %) от междинното съединение 79b като жълто масло. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 - 8.60 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H, $J = 7.2, 0.9$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (dd, 1H, $J = 8.7, 0.9$ Hz), 7.63 - 7.70 (m, 3H), 7.19 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz), 6.26 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz), 5.85 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 0.97 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), -0.02 (s, 9H).

(с) Пример 79: (5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-илметилен)-пирол-1-ил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 68 % добив чрез SEM-отстраняване на защитата на междинно съединение 79b по начин,

аналогичен на процедурата от пример 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.82 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 7.71 - 7.85 (m, 4H), 7.61 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.46 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz), 6.15 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz). Анал. ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5$) C, H, N. MS (ES) ($m+H$)/ z изчислено 338, намерено 338.

Пример 80: Метиламид на 2-[5-(5-етиламинометил-4-метил-пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-карбоксилна киселина

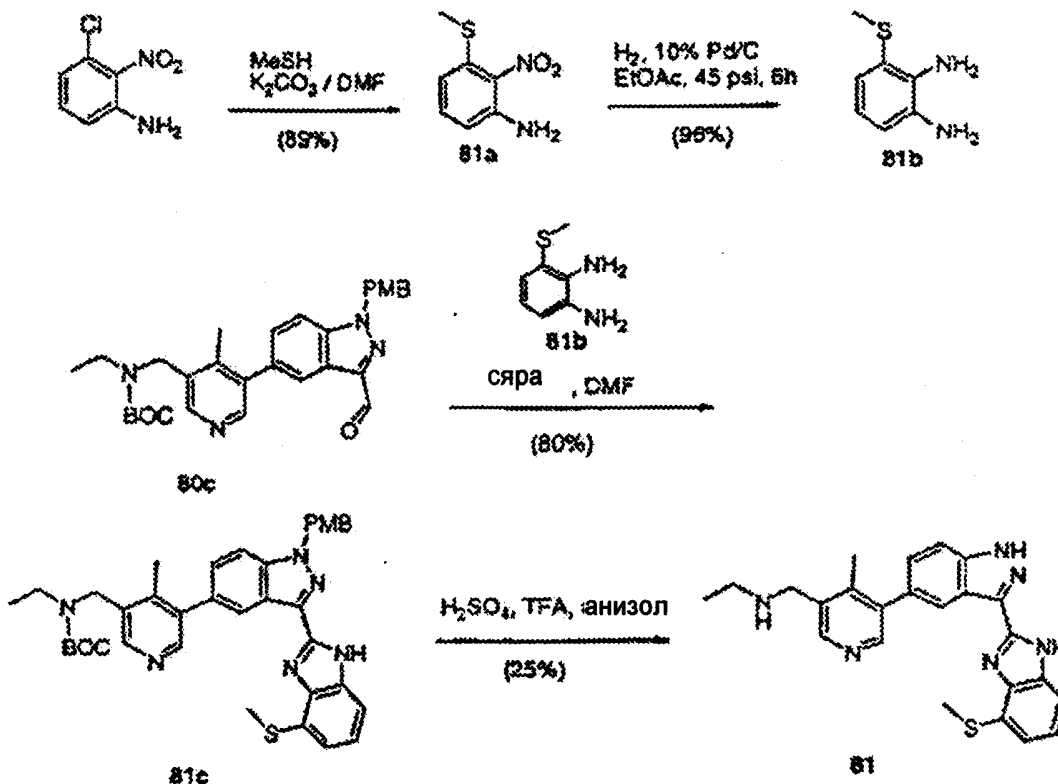


междинното съединение **80c** е 2-амино-N-метил-3-нитро-бензамид (намерено в: Kapia, Braganza, et al.; патентна заявка "Съединения и фармацевтични състави за инхибиране на протеин кинази и методи за тяхното използване", стр.52, ред 10 до стр.53, ред 26; и стр.59, ред 16 до стр.60, ред 4, US временен сериен № 60/142, 130, подадена на 02.07.1999г., включена тук чрез препратка в нейната цялост), подобно на процедурата за междинно съединение **7c'**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.50 (s, 0.3H), 10.21 (s, 0.7H), 9.86 (bs, 1H), 8.36 - 8.57 (m, 3H), 8.18 (dd, 0.7H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.97 (dd, 0.3H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.63 (dd, 0.7H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.24 (m, 5.3H), 6.88 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 5.65 (s, 1.4H), 5.63 (s, 0.6H), 4.57 (bs, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (bs, 2H), 3.12 (d, 0.9H, $J = 4.8$ Hz), 3.06 (d, 2.1H, $J = 4.8$ Hz), 2.29 (s, 2.1H), 2.21 (s, 0.9H), 1.48 (s, 9H), 1.11 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

(e) Пример 80: Метиламид на 2-[5-(5-етиламинометил-4-метил-пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-карбоксилна киселина

Съединението от заглавието бе получено с 36 % добив чрез PMB-отстраняване защитата на междинно съединение **80d** по начин, аналогичен на процедурата от пример **62**, с крайно пречистване чрез препаративна HPLC (0.1 % TFA-ACN/0.1 % TFA- H_2O). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.02 (s, 1H), 13.62 (bs, 1H), 9.72 (bs, 1H), 8.88 (bs, 2H), 8.63 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.33 (bs, 2H), 3.15 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.90 (d, 3H, $J = 4.5$ Hz), 2.43 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \cdot 3$ TFA) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 440, намерено 440.

Пример 81: Етил-4-(метил-5-[3-(4-метилсулфанил-1H-бензоимид-азол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-пиридин-3-илметил)-амин



(a) Междинно съединение 81a: 3-Метилсулфанил-2-нитрофениламин

3-Хлоро-2-нитро-анилин (1.0 g, 5.8 mmol) и калиев карбонат (880 mg, 6.4 mmol) бяха разбърквани в сух DMF (15 mL) в запечатана епруетка при 0 °C. През разтвора бе барботиран метантиол за 4 min. Епруетката бе запечатана и реакционната смес бе разбърквана 16 часа при 122 °C. Охладената реакционна смес бе разредена с H_2O и екстрахирана с етилацетат. Органичните вещества бяха промити със солев разтвор, изсушени (Na_2SO_4) и концентрирани *in vacuo*. Пречистването със силикагелна хроматография (33 % етилацетат/хексани) даде 950 mg (89 %) от междинното съединение 81a като светло червенооранжево твърдо вещество. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.55 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 5.93 (bs, 2H), 2.42 (s, 3H). Анал. ($C_7H_8N_2O_2S$) C, H, N, S.

(b) Междинно съединение 81b: 3-Метилсулфанил-бензен-1,2-диамин

Съединението от заглавието бе получено с 96 % добив от междинно съединение 81a подобно на процедурата за хидриране, изложена за междинно съединение 9a'. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.93 - 6.97 (m, 1H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 3.71 (bs, 4H), 2.36 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$) C, H, N, S.

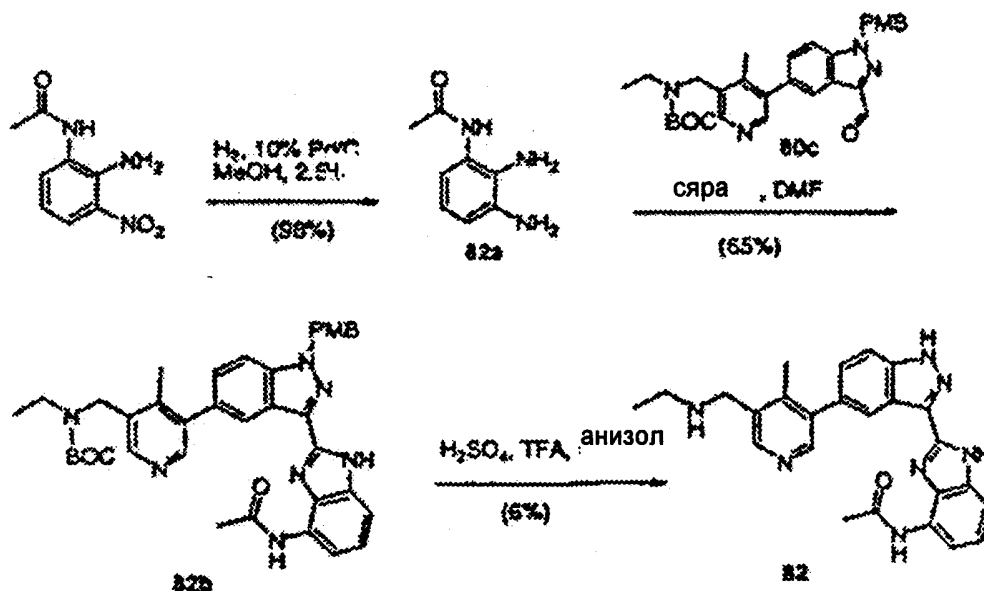
(c) Междинно съединение 81c: Диметил-етилов естер на етил-{5-[1-(4-метокси-бензил)-3-(4-метилсулфанил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-карбаминовата киселина

Съединението от заглавието бе получено с 80 % добив от междинно съединение 81b и междинно съединение 80c подобно на процедурата за междинно съединение 7c'. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.15 (s, 0.6H), 10.12 (s, 0.4H), 8.64 (s, 0.4H), 8.59 (s, 0.6H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, 0.6H, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.19 - 7.34 (m, 5H), 7.10 (d, 0.4H, $J = 7.5$ Hz), 6.83 - 6.89 (m, 2H), 5.65 (s, 1.2H), 5.61 (s, 0.8H), 4.55 (bs, 2H), 3.78 (s, 1.8H), 3.77 (s, 1.2H), 3.26 (bs, 2H), 2.67 (s, 1.2H), 2.57 (s, 1.8H), 2.24 (s, 1.2H), 2.22 (s, 1.8H), 1.49 (s, 9H), 1.12 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

(d) Пример 81: Етил-4-{метил-5-[3-(4-метилсулфанил-1H-бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-пиридин-3-илметил}-амин

Съединението от заглавието бе получено с 25 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинно съединение 81c по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.78 (s, 1H), 13.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.82 (s, 2H), 2.66 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.08 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). Анал. ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}\cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. MS (ES) [m+H]/z изчислено 429, намерено 429.

Пример 82: *N*-{2-[5-(5-Етиламинометил-4-метил-пиридин-3-ил)-1*H*-индазол-3-ил]-1*H*-бензоимидазол-4-ил}-ацетамид



(а) Междинно съединение 82а: *N*-(2,3-диамино-фенил)-ацетамид

Съединението от заглавието бе получено с 98 % добив от *N*-(2-амино-3-нитро-фенил)-ацетамид (виж Harvey et al., *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, 1988, 1939 - 1944) по начин, аналогичен на хидрирането на междинното съединение 9а'. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 6.35 - 6.49 (m, 3H), 4.38 (bs, 4H), 2.00 (s, 3H).

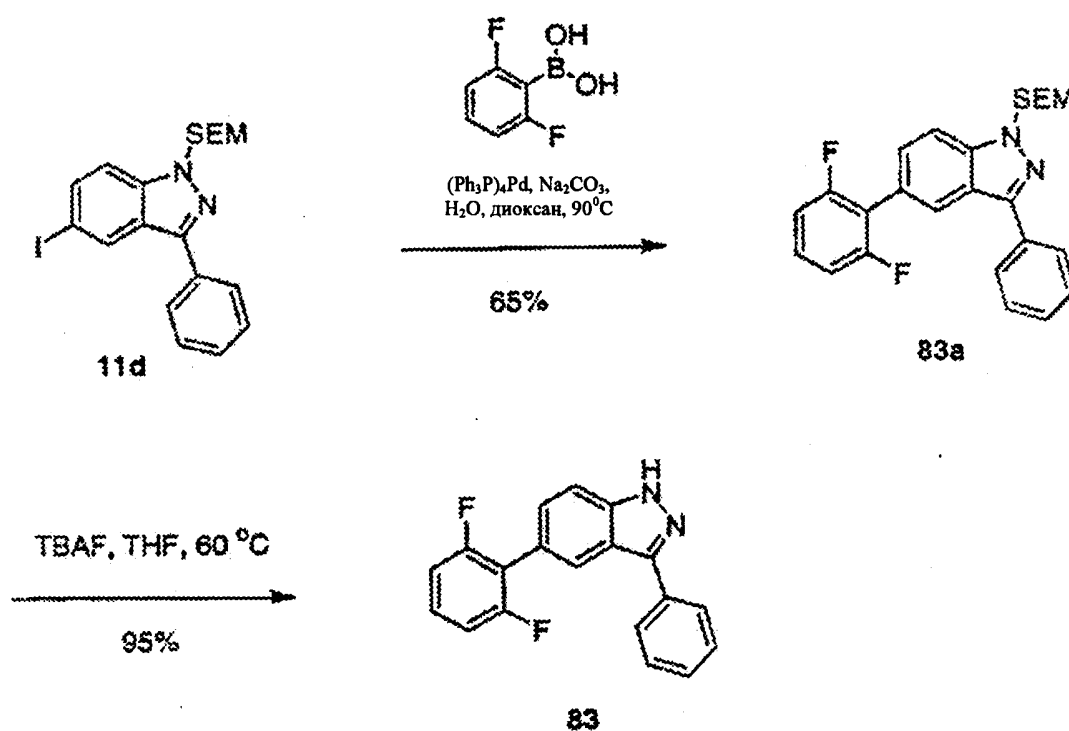
(b) Междинно съединение 82b: Диметил-етиллов естер на {5-[3-(4-ацетиламино-1*H*-бензоимидазол-2-ил)-1-(4-метокси-бензил)-1*H*-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-етил-карбаминовата киселина

Съединението от заглавието бе получено с 65 % добив от междинното съединение 82а и междинното съединение 80с подобно на процедурата за междинно съединение 7с'. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12.35 (bs, 1H), 10.80 (bs, 1H), 7.90 - 8.85 (m, 4H), 6.76 - 7.46 (m, 8H), 5.60 (bs, 2H), 4.51 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (bs, 2H), 3.19 (bs, 3H), 1.74 (bs, 12H), 1.18 (bs, 3H). MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 660, намерено 660.

(c) Пример 82: *N*-{2-[5-(5-Етиламинометил-4-метил-пиридин-3-ил)-1*H*-индазол-3-ил]-1*H*-бензоимидазол-4-ил}-ацетамид

Съединението от заглавието бе получено с 6 % добив чрез PMB-отстраняване на защитата на междинното съединение **82b** по начин, аналогичен на процедурата от пример 62. ^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.44 (s, 2H), 3.27 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz). MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 440, намерено 440.

Пример 83: 5-(2,6-Дифлуорофенил)-3-фенил-1H-индазол



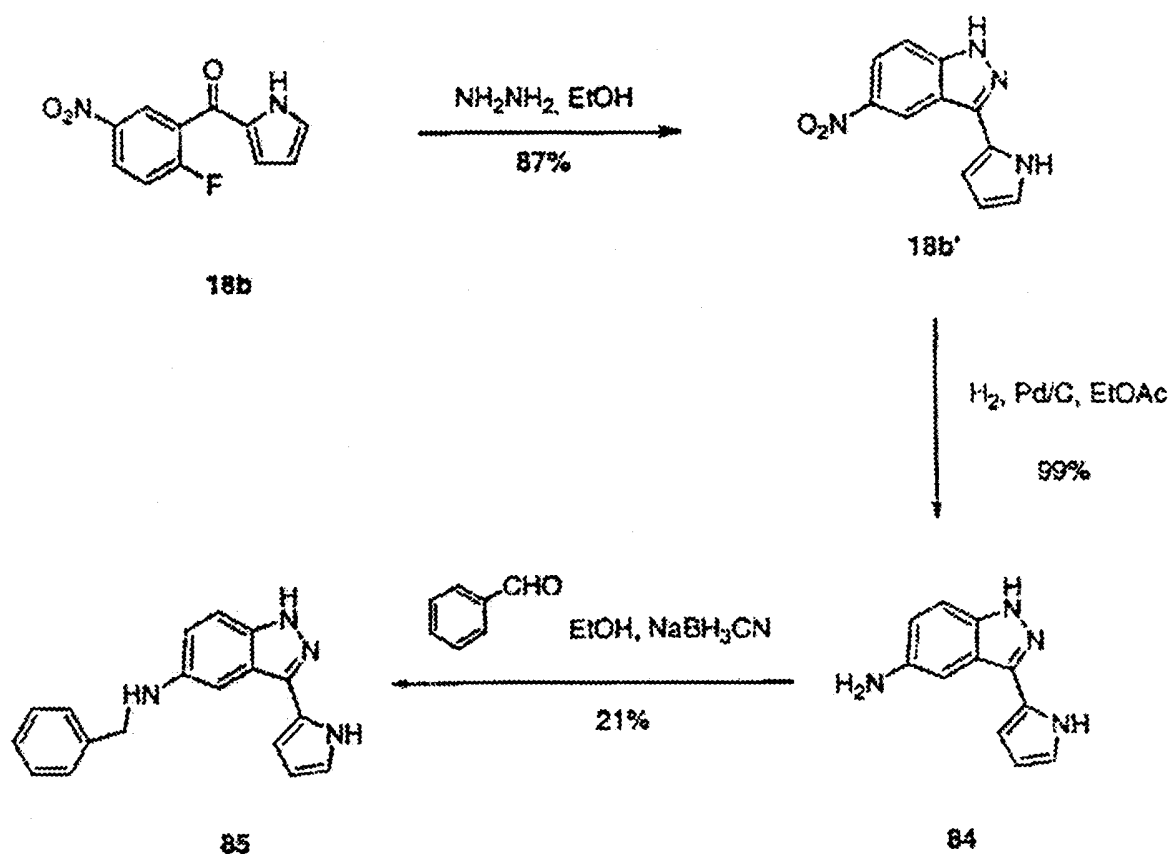
(a) Междинно съединение 83а: 5-(2,6-Дифлуорофенил)- 3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

Със синтезен метод, аналогичен на междинно съединение **11e**, катализирано с паладий свързване на междинното съединение **11d** с 2,6-дифлуорофенилборна киселина даде **83a** (65 %) като бледожълта пяна: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0.09 (s, 9H), 0.84 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.86 (s, 2H), 7.24 (dd, 2H, $J = 8.1, 8.3$ Hz), 7.44 (tt, 1H, $J = 1.3, 7.2$ Hz), 7.47 - 7.58 (m, 4H), 7.92 (dd, 1H, $J = 0.5, 8.8$ Hz), 7.98 (dd, 2H, $J = 1.3, 8.2$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 0.5$ Hz).

(а) Пример 83: 5-(2,6-Дифлуорофенил)-3-фенил-1H-индазол

Подобно на пример 7', обработването на 83а с тетрабутиламониев флуорид даде 5-(2,6-дифлуорофенил)-3-фенил-1H-индазола 83 (95 %) като жълто твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7.23 (dd, 2H, $J = 8.1, 8.3$ Hz), 7.40 (tt, 1H, $J = 1.3, 7.2$ Hz), 7.43 - 7.56 (m, 4H), 7.70 (dd, 1H, $J = 0.6, 8.7$ Hz), 7.98 (dd, 2H, $J = 1.3, 8.4$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 0.6$ Hz), 13.38 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{F}_2$) C, H, N.

Пример 84: 5-Амино-3-(2-пиролил)-1H-индазол

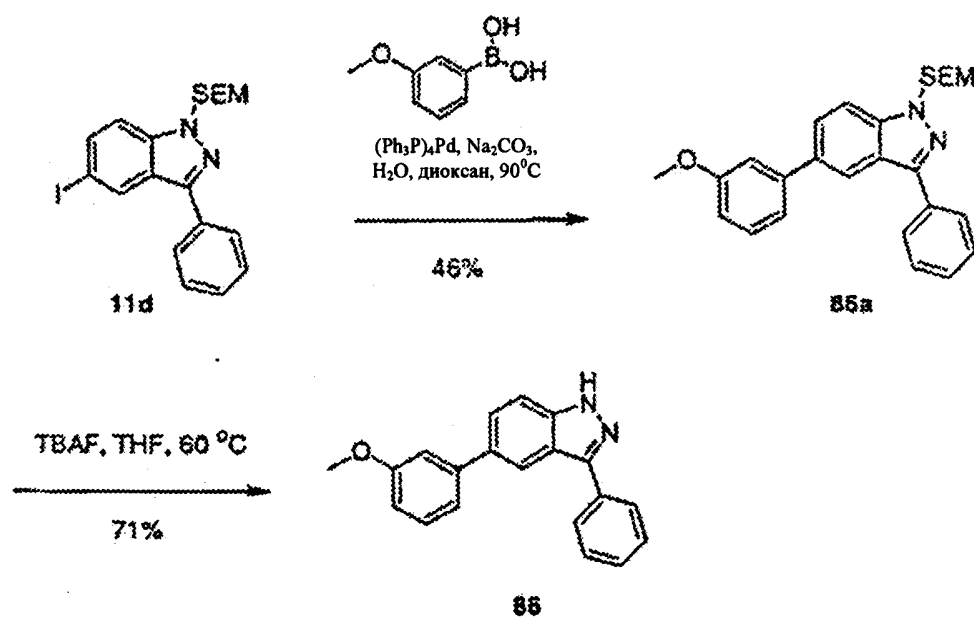


Със синтезен метод, аналогичен на междинно съединение 18с, хидрирането на 5-нитро-3-(2-пиролил)-1H-индазола 18b' над 10 % паладий върху въглен даде 5-амино-3-(2-пиролил)-1H-индазола 84 (99 %) като бежово твърдо вещество: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 6.13 (dd, 1H, $J = 2.4, 2.6$ Hz), 6.49 (dd, 1H, $J = 1.5, 2.4$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 1.5, 2.6$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.9$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 11.16 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4 \cdot 0.2$ етилацетат) C, H, N.

Пример 85: 5-(Бензиламино)-3-(2-пиролил)-1H-индазол

Към разтвор от 5-амино-3-(2-пиролил)-1H-индазола **84** (100 mg, 0.5 mmol) в EtOH (100 ml) бе прибавен бензалдехид (100 mg, 1 mmol). Полученият разтвор бе разбъркван 2 часа при температура на околната среда преди прибавянето на NaBH₃CN (50 mg, 0.8 mmol) на една порция като твърдо вещество. След допълнително разбъркване от 2 часа, суровата реакционна смес бе излята във H₂O (200 ml) и екстрахирана с етилацетат (2 x 100 ml). Обединените органични екстракти бяха изсушени над натриев сулфат и концентрирани. Силикагелната хроматография (60 % етилацетат/хексани) даде **85** (21 %) като бежово твърдо вещество: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.33 (s, 2H), 6.11 (dd, 1H, *J* = 2.5, 2.6 Hz), 6.38 (dd, 1H, *J* = 1.5, 2.5 Hz), 6.74 (dd, 1H, *J* = 1.5, 2.6 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H, *J* = 1.9, 8.9 Hz), 7.17 - 7.36 (m, 5H), 7.43 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.45 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 11.13 (s, 1H), 12.48 (s, 1H). Анал. (C₁₈H₁₆N₄•0.33 H₂O) C, H, N.

Пример 86: 5-(3-Метоксифенил)-3-(фенил)-1H-индазол



(а) Междинно съединение **86a**: 5-(3-Метоксифенил)-3-фенил-1-[2-(триметилсиланил)етоксиметил]-1H-индазол

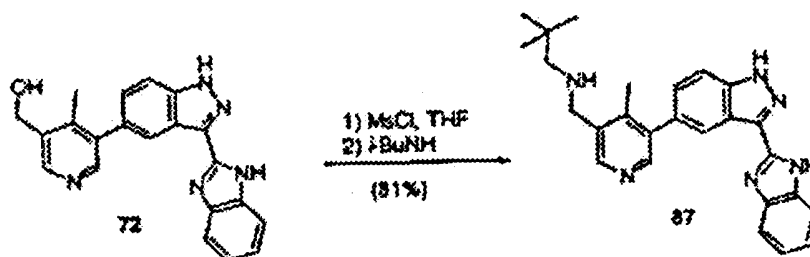
Чрез синтезния метод за междинно съединение **11e**, катализирано с паладий свързване на междинното съединение **11d** с 3-метоксифенилборна

киселина даде **86a** (46 %) като бледожълто твърдо вещество: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0.10 (s, 9H), 0.84 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.62 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 5.86 (s, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 4H), 7.38 - 7.56 (m, 4H), 7.84 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.91 - 8.03 (m, 3H).

(b) Пример 86: 5-(3-Метоксифенил)-3-фенил-1H-индазол

Подобно на пример 11, обработването на **86a** с тетрабутиламониев флуорид даде 5-(3-метоксифенил)-3-фенил-1H-индазола **86** (71 %) като бяло твърдо вещество: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.83 (s, 3H), 6.93 (dd, 1H, J = 1.9, 8.0 Hz), 7.22 - 7.75 (m, 8H), 8.04 (dd, 2H, J = 1.3, 7.2 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 0.3 Hz), 13.27 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

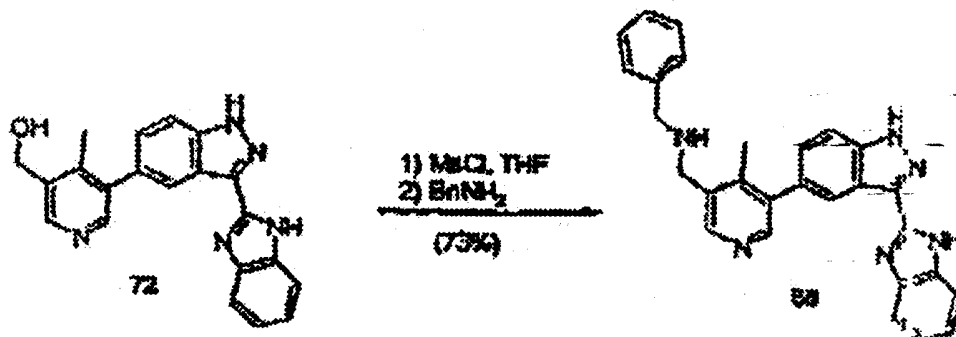
Пример 87: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-изобутил-амин



(a) Пример 87: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-изобутил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 81 % добив от пример 72 и изобутиламин като се използва процедура, аналогична на получаването на междинно съединение **68b**. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.77 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 15.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.49 (bs, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.73 - 1.79 (m, 1H), 0.90 (d, 6H, J = 6.6 Hz). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 411, намерено 411.

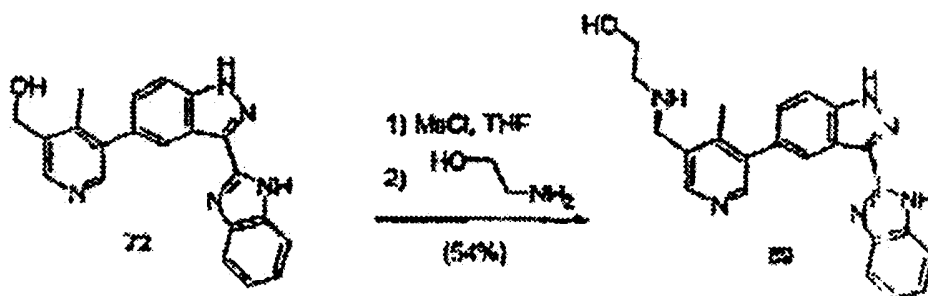
Пример 88: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-бензил-амин



(a) Пример 88: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-бензил-амин

Съединението от заглавието бе получено със 73 % добив от пример 72 и бензиламин подобно на междинно съединение 68b. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.77 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.51 (6, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.16 - 7.44 (m, 8H), 3.90 (bs, 4H), 2.23 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_8 \cdot 1.2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ изчислено 445, намерено 445.

Пример 89: 2-({5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-амино)-етанол

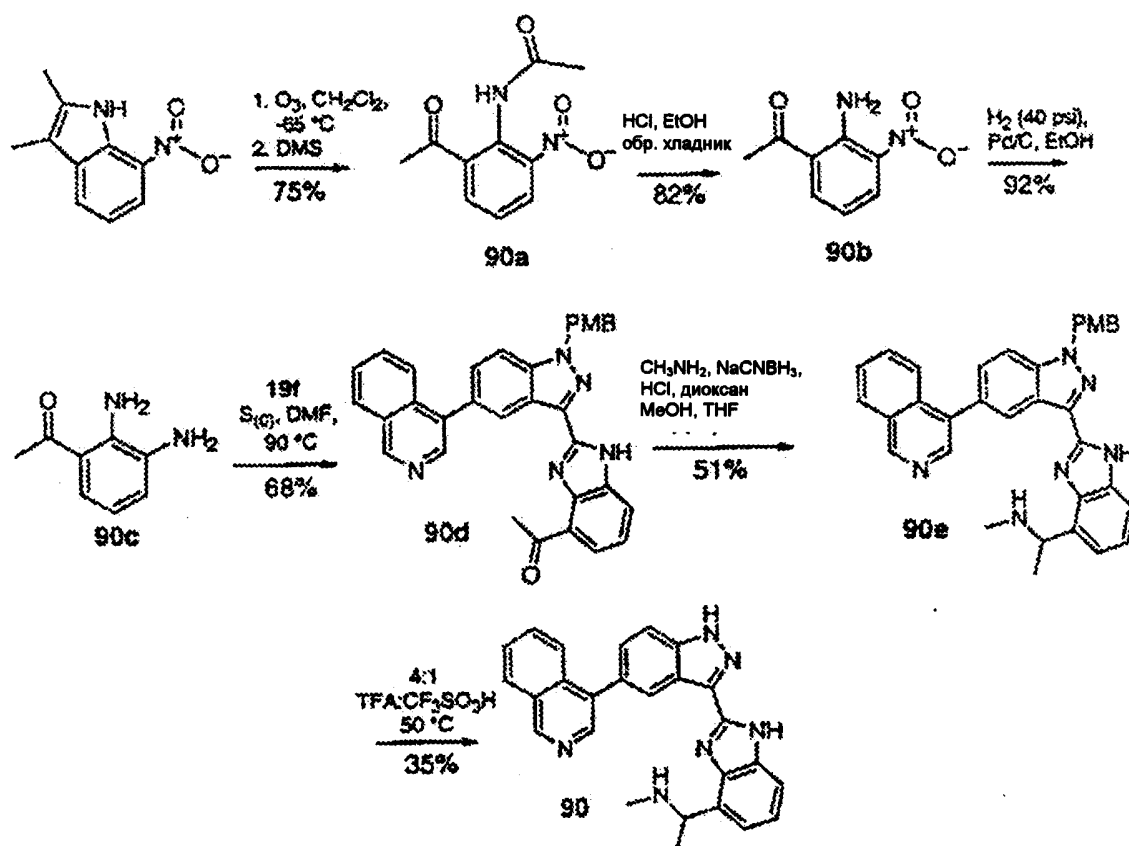


(a) Пример 89: 2-({5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-амино)-етанол

Съединението от заглавието бе получено с 54 % добив от пример 72 и етаноламин подобно на междинно съединение 66b. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.78 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.43

(dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 4.82 (bs; 1H), 4.03 (s, 2H), 3.60 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.87 (t, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.29 (s, 3H). Анал. ($C_{23}H_{22}N_6O \cdot 0.1 H_2O$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 399, намерено 399.

Пример 90: {1-[2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензо-имидазол-4-ил]-етил}-метил-амин



(a) Междинно съединение 90a: N-(2-Ацетил-6-нитро-фенил)-ацетамид

Разтвор от 2,3-диметил-7-нитроиндол (Acros Organics, 13.55 g, 71.24 mmol) в дихлорометан (1.0 L) бе охладен до $-60^\circ C$ вътрешна температура и обработен с озон газ за 1.5 часа. През това време бе наблюдавана промяна в цвета от оранжев до жълтозелен. През разтвора бе барботиран аргон, което причини промяна в цвета до жълт. Добавен бе диметилсулфид (10.5 mL, 142.5 mmol) и разбъркването бе продължено при $-60^\circ C$ за 1.5 часа. След затопляне до стайна температура, разтворът бе концентриран *in vacuo* до ~200 mL, промит с вода (2 x 50 mL), изсушен над магнезиев сулфат,

филтруван, концентриран и пречистен със силикагелна хроматография (50 до 100 % етилацетат в хексани), което даде **90a** (11.85 g, 75 %) като оранжево твърдо вещество. $R_f = 0.36$ (75 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.02 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.52 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.00 (dd 1H, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.05 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 10.32 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Междинно съединение 90b: 1-(2-Амино-3-нитро-фенил)-етанон

Към разтвор на **90a** (4.00 g, 18.0 mmol) в абсолютен етанол (80 mL) и вода (40 mL) бе прибавена концентрирана солна киселина (40 mL). Сместа бе нагрята до кипене (87 °C вътрешна температура) за 1 час. След охлаждане до стайна температура бе прибавен наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, за да се доведе pH до 8. Разтворът бе екстрахиран с етилацетат (2 x 200 mL). Обединените органични екстракти бяха изсушени над магнезиев сулфат, филтрувани, концентрирани и пречистени със силикагелна хроматография (20 до 70 % етилацетат в хексани) до получаване на **90b** (2.67 g, 82 %) като жълто твърдо вещество. $R_f = 0.45$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.62 (s, 3H), 6.74 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.31 (m, 2H), 8.85 (br s, 2H). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

(c) Междинно съединение 90c: 1-(2,3-Диамино-фенил)-етанон

Чрез синтезен метод аналогичен на синтеза на **9a**, хидрирането на **90b** (2.00 g, 11.1 mmol) в етанол даде **90c** (1.54 g, 92 %) като светложълти кристали. $R_f = 0.34$ (50 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.47 (s, 3H), 4.75 (br s, 2H), 6.40 (dd, 1H, $J = 7.5, 8.1$ Hz), 6.69 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 6.79 (br s, 2H), 7.10 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.3$ Hz). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

(d) Междинно съединение 90d: 1-{2-[5-Изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ил}-етанон

Подобно на синтеза на **19h**, алдехидът **19f** (2.02 g, 5.13 mmol) и диамиинът **90c** (771 mg, 5.13 mmol) бяха кондензирани в присъствието на сяра до получаване на **90d** (1.83 g, 68 %) като светложълто твърдо вещество. $R_f = 0.19$ (75 % етилацетат/хексани); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) [Някои пикове са дублирани поради тавтомерна изомеризация] δ 2.72 и 2.87 (2 br s,

3H заедно), 3.71 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.34 (m, 3H), 7.75 (m, 5H), 8.07 (m, 2H), 8.25 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.56 и 8.80 (2 br s, 2H заедно), 9.38 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 13.53 (s, 1H).

(e) Междинно съединение 90e: (1-{2-[5-Изохинолин-4-ил-1-(4-метокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-1H-бензоимидазол-4-ил}-етил)-метил-амин

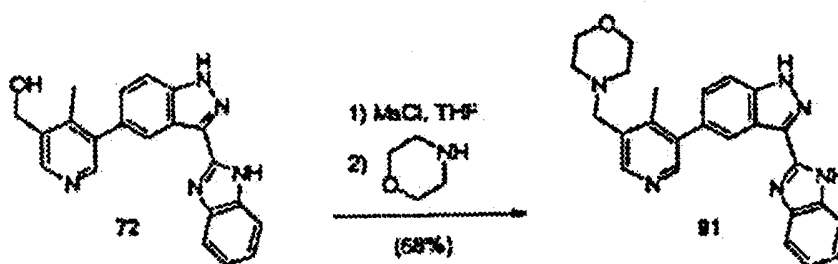
Разтвор на метиламин в метанол (2.0 M, 3.02 mL, 6.04 mmol) бе прибавен към кетона 90d (527.8 mg, 1.01 mmol) при стайна температура, последван от солна киселина (4.0 mL в диоксан, 0.504 mL, 2.02 mmol), метанол (6.0 mL) и натриев цианоборохидрид (38.0 mg, 0.605 mmol). Суспензията бе разбърквана при стайна температура 23 часа, но с TLC анализ не бе наблюдавана реакция. Добавен бе безводен THF (10 mL) за повишаване на разтворимостта и разбъркването бе продължено 70 часа. Сместа бе разпределена между етилацетат и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичната фаза бе изсушена над магнезиев сулфат, филтрувана, концентрирана и пречистена със силикагелна хроматография (1:20:200 вод. NH_4OH :етанол:дихлорометан), което даде 90e (275.0 mg, 51 %) като жълта пяна. $R_f = 0.09$ (1:20:400 воден NH_4OH :етанол:дихлорометан); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.53 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.24 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.28 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.45 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (m, 2H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.76 (m, 3H), 7.99 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.20 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.7$ Hz), 8.48 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.27 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(f) Пример 90: {1-[2-(5-Изохинолин-4-ил-1H-индазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-4-ил]-етил}-метил-амин

Разтвор от 90e (179.7 mg, 0.334 mmol), трифлуорометансулфонова киселина (0.84 mL) и трифлуорооцетна киселина (3.34 mL) бе разбъркван 2 часа при 50 °C. Разтворът след това бе прибавен на капки към бързо разбърквана смес от концентриран воден NH_4OH (10 mL) и етилацетат (30 mL). Екстракцията и пречистването подобно на пример 33, дадоха 90 като мръснобяло твърдо вещество (140.9 mg). Въпреки че този материал

изглеждаше чист чрез HPLC и ^1H NMR анализ, елементният анализ показва значителни онечиствания. Онечистеният материал бе разтворен в етилацетат (50 mL) и промит с вода (10 mL), наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (10 mL) и наситен воден разтвор на натриев хлорид (10 mL). Органичният слой бе изсушен над магнезиев сулфат, филтруван и концентриран до получаване на **90** (49.4 mg, 35 %) като бяло твърдо вещество: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.71 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.45 (s, 3H), 4.66 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.82 (m, 3H), 8.03 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.53 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,4 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

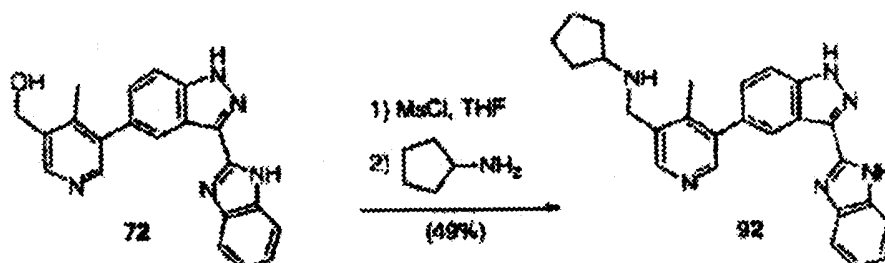
Пример 91: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-метил-5-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-1H-индазол



(а) Пример 91: 3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-(4-метил-5-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-1H-индазол

Съединението от заглавието бе получено с 68 % добив от пример 72 и морфолин, като се използва процедура, аналогична на получаването на междинно съединение **68b**. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.78 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.59 (br s, 2H), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 6H), 2.48 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ изчислено 425, намерено 425.

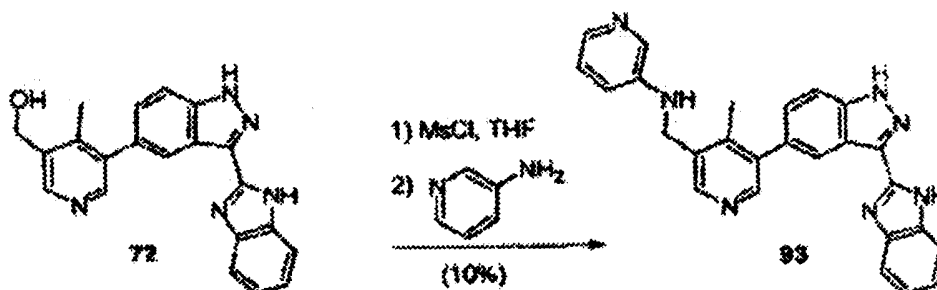
Пример 92: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-циклопентил-амин



(a) Пример 92: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-циклопентил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 49 % добив от пример 72 и циклопентиламин, като се използва процедура, аналогична на получаването на междинно съединение 68b. ^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.64 (br s, 2H), 7.45 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.24 - 7.28 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.25 (br s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.46-1.67 (m, 4H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z изчислено 423, намерено 423.

Пример 93: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-пиридин-3-ил-амин



(a) Пример 93: {5-[3-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-пиридин-3-илметил}-пиридин-3-ил-амин

Съединението от заглавието бе получено с 10 % добив от пример 72 и

3-амино-пиридин, като се използва процедура, аналогична на получаването на междинно съединение **68b**. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 13.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.59 (br s, 2H), 7.45 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.09 - 7.22 (m, 4H), 6.55 (br s, 1H), 4.40 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 2.28 (s, 3H). Анал. ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_7 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]^+/z$ изчислено 432, намерено 432.

БИОХИМИЧНА И БИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА

Циклин-зависимата киназна активност бе измерена чрез определяне количеството ензимно катализирано, зависещо от времето инкорпориране на радиоактивен фосфат от [³²P]АТР или [³³P]АТР в протеинов субстрат. Освен ако не е отбелязано друго, анализите бяха осъществени в 96-ямкови плаки в общ обем от 50 µL, в присъствието на 10 mM HEPES (N-[2-хидроксиетил]пиперазин-N'-[2-етансулфонова киселина]) (pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 25 µM аденозин трифосфат (АТР), 1 mg/mL овалбумин, 5 µg/mL леупептин, 1 mM дитиотреитол, 10 mM β-глицерофосфат, 0.1 mM натриев ванадат, 1 mM натриев флуорид, 2.5 mM етиленгликол-бис((β-аминоетиллов етер)-N,N,N',N'-тетраоцетна киселина (EGTA), 2 % (o/o) диметилсулфоксид и 0.03 - 0.4 µCi [^{32/33}P]АТР на реакция. Реакциите бяха инициирани с подходящия ензим, инкубирани при 30 °C и прекъснати след 20 min чрез прибавянето на етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) до 250 mM. Фосфорилираният субстрат след това бе натрупан на нитроцелулозна или фосфоцелулозна мембрана, като се използва 96-ямков филтрационен сборник, и несвързаната радиоактивност бе отстранена чрез повтаряне на промиването с 0.85 % фосфорна киселина. Радиоактивността бе измерена количествено чрез излагане на изсушените мембрани на фосфоримажер.

Привидните K_i стойности бяха измерени чрез анализиране ензимната активност в присъствието на различни концентрации на инхибиторните съединения и изваждане на фоновата радиоактивност, измерена в отсъствието на ензим. Данните за инхибирането бяха използвани в уравнение за конкурентно инхибиране като се използва Kaleidagraph (Synergy Software) или бяха използвани в уравнение за конкурентно плътно свързано инхибиране, като се използва софтуера KineTic (BioKin, Ltd.).

Инхибиране на CDK4/Циклин D ретинобластомна киназна активност

Комплекс от човешка CDK4 и циклин D3 или комплекс от човешка CDK4 и генетично прекъснат (1 - 264) циклин D3, бе пречистен като се използват традиционни биохимични хроматографски техники от инсектни

клетки, които са били съвместно инфектирани със съответните бациловирусни експресионни вектори (виж напр. Meijer and Kim, "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependant Kinases," *Methods in Enzymol.*, vol. 283 (1997), pp. 113 - 128). Ензимният комплекс (5 или 50 nM) бе анализиран с 0.3 - 0.5 μ g пречистен рекомбинантен ретинобластомен протеинов фрагмент (Rb) като субстрат. Обработеният с генно инженерство Rb фрагмент (остатъци 386 - 928 от природния ретинобластомен протеин; 62.3 kDa) съдържа преобладаващия брой места за фосфорилиране, намерени в природния 106-kDa протеин, а така също tag от шест хистидинови остатъка за улесняване на пречистването. Фосфорилираният Rb субстрат бе натрупан чрез микрофилтрация на нитроцелулозна мембрана и измерен количествено като се използва фосфоримажер, както бе описано по-горе. За измерване на плътно свързаните инхибитори, концентрацията на ензимния комплекс бе понижена до 5 nM и продължителността на изследването бе удължена до 60 min, през който период зависимостта на образувания продукт от времето, бе линейна.

Инхибиране на CDK2/циклин А ретинобластомна киназна активност

CDK2 бе пречистена като се използва публикувана методология (Rosenblatt et al., "Purification and Crystallization of Human Cyclin-dependent Kinase 2," *J. Mol. Biol.*, vol. 230, 1993, pp. 1317 - 1319) от инсектни клетки, които са били инфектирани с бациловирусен експресионен вектор. Циклин А бе пречистен от клетки на *E. coli*, експресиращи рекомбинантен циклин А с пълна дължина и бе създадена прекъсната структура от циклин А чрез ограничена протеолиза и пречистване, както бе описано преди (Jeffrey et al., "Mechanism of CDK activation revealed by the structure of a cyclin A-CDK2 complex," *Nature*, vol. 376 (27 July 1995), pp. 313 - 320). Получен бе комплекс от CDK2 и протеолизиран циклин А, и бе пречистен чрез гелфилтрация. Субстратът за този анализ бе същия Rb субстратен фрагмент, използван за CDK4 анализите и методологията на CDK2/циклин А и CDK4/циклин D3 анализите бе съществено същата, с изключение на това, че CDK2 присъстваше при 150 nM или 5 nM. K_i стойностите бяха измерени както бе

описано по-горе.

Стимулирането на клетъчна пролиферация с растежни фактори като VEGF и други, е в зависимост от тяхната индукция на автофосфорилиране на всеки от съответните им тирозин киназни рецептори. Следователно, способността на един протеин киназен инхибитор да блокира клетъчната пролиферация индуцирана от тези растежни фактори, директно корелира с неговата способност да блокира рецепторното автофосфорилиране. За измерване на протеин киназната инхибираща активност на съединенията бяха използвани следните структури.

VEGF-R2 структура за изследване

Тази структура определя способността на изследвано съединение да инхибира тирозин киназна активност. Структура (VEGF-R2 Δ 50) на цитозолен домен на рецептор 2 на човешки васкуларен ендотелиален растежен фактор (VEGF-R2) лишен от 50-те централни остатъка от 68-те остатъка на киназния инсертен домен, бе експресирана в една бациловирал/инсектна клетъчна система. От 1356-те остатъка на VEGF-R2 с пълна дължина, VEGF-R2 Δ 50 съдържа остатъците 806-939 и 990-1171 и също една точка мутация (E990V) в границите на киназния инсертен домен свързан с див тип VEGF-R2. Автофосфорилирането на пречистената структура бе осъществено чрез инкубиране на ензима при концентрация от 4 μ M в присъствието на 3 mM ATP и 40 mM MgCl₂ в 100 mM HEPES, pH 7.5, съдържащ 5 % глицерол и 5 mM DTT, при 4 °C за 2 h. След автофосфорилирането е било показано, че тази структура притежава каталитична активност, по същество еквивалентна на тази на дивия тип структура на автофосфорилиран киназен домен. Виж Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788 - 16801 (1998).

CHK1 структура за анализ

С-терминално His-белязана, с пълна дължина, човешка CHK1 (FL-CHK1) бе експресирана като се използва бациловирал/инсектната клетъчна система. Тя съдържа 6 хистидинови остатъка (6 x His-tag) при С-края на 476 аминокиселинната човешка CHK1. Протеинът бе пречистен чрез обичайни

хроматографски техники.

VEGF-R2 Анализ

Свързан спектрофотометричен (FLVK-P) анализ

Продуцирането на ADP (аденозиндифосфат) от ATP (аденозинтрифосфат), което придружава фосфорилния пренос бе свързано до окисляването на NADH (водородна форма на никотинамид аденин динуклеотид), като се използва фосфоенолпируват (PEP) и система, в която има пируват киназа (PK) и млечна дехидрогеназа (LDH). Окисляването на NADH бе проследявано като се следи намалението на абсорбцията при 340 nm ($\epsilon_{340} = 6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) с ползване на Beckman DU 650 спектрофотометър. Условиата на анализа за фосфорилиран VEGF-R2 Δ 50 (отбелязан като FLVK-P в таблиците по-долу) бяха следните: 1 mM PEP; 250 μ M NADH; 50 единици LDH/mL; 20 единици PK/mL; 5 mM DTT; 5.1 mM поли(E₄Y₁); 1 mM ATP и 25 mM MgCl₂ в 200 mM Hepes, pH 7.5. Условиата на анализа за нефосфорилирания VEGF-R2 Δ 50 (отбелязан като FLVK в таблиците), бяха следните: 1 mM PEP; 250 μ M NADH; 50 единици LDH/mL; 20 единици PK/mL; 5 mM DTT; 20 mM поли(E₄Y₁); 3 mM ATP; и 60 mM MgCl₂ и 2 mM MnCl₂ в 200 mM Hepes, pH 7.5. Анализите бяха инициирани с 5 до 40 nM от ензима. K_i стойностите бяха определени чрез измерване на ензимната активност в присъствието на изменящи се концентрации от изследваните съединения. Данните бяха анализирани като се използва софтуера Enzyme Kinetic и Kaleidagraph.

ELISA Анализ

Образуването на фосфогастрин бе проследено при използване на биотинилиран гастринов пептид (1-17) като субстрат. Биотинилираният фосфогастрин бе имобилизиран при използване на покрити със стрептавидин 96-ямкови микротитърни плаки, последвано от определяне с употребата на анти-фосфотирозин-антитяло, конюгирано с пероксидаза от хрян. Активността на пероксидазата от хрян бе проследявана с използване на 2,2'-азино-ди-[3-етилбензатиазолин сулфонат(6)] диамониева сол (ABTS).

Типичните анализни разтвори съдържаха: 2 μM биотинилиран гастринов пептид; 5 mM DTT; 20 μM ATP; 26 mM MgCl_2 и 2 mM MnCl_2 в 200 mM HEPES, pH 7.5. Анализът бе инициран с 0.8 nM фосфорилиран VEGF-R2 Δ 50. Активността на пероксидазата от хрян бе анализирана като се използва ABTS, 10 mM. Реакцията на пероксидазата от хрян бе прекъсната чрез прибавяне на киселина (H_2SO_4), последвано от отчитане на абсорбцията при 405 nm. K_i стойностите бяха определени чрез измерване на ензимната активност в присъствието на изменящи се концентрации от тестваните съединения. Данните бяха анализирани като се използва софтуера Enzyme Kinetic и Kaleidagraph.

CHK1 Анализ

Продуцирането на ADP от ATP, което съпровожда фосфорилния пренос към синтетичния субстратен пептид Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) бе свързано до окисляването на NADH като се използва фосфоенолпируват (PEP) посредством действията на пируват киназата (PK) и млечната дехидрогеназа (LDH). Окисляването на NADH бе проследявано чрез последващото намаляване на абсорбцията при 340 nm ($\epsilon_{340} = 6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) като се използва HP8452 спектрофотометър. Типичните реакционни разтвори съдържаха: 4 mM PEP; 0.15 mM NADH; 28 единици LDH/ml; 16 единици PK/ml; 3 mM DTT; 0.125 mM Syntide-2; 0.15 mM ATP; 25 mM MgCl_2 в 50 mM TRIS, pH 7.5 и 400 mM NaCl. Анализите бяха иницирани с 10 nM от FL-CHK1. K_i стойностите бяха определени чрез измерване на началната ензимна активност в присъствието на разнообразни концентрации на тестваните съединения. Данните бяха анализирани като се използва софтуера Enzyme Kinetic и Kaleidagraph.

Инхибиране на фосфорилиран FGF рецептор и LCK тирозин киназна активност

Клонирането, експресирането и пречистването на цитозолния домен от FGFR1 тирозин киназа (аминокиселини 456 - 766), съдържащ три аминокиселинни субституции (L457V, C488A и C584S), бяха проведени както преди бе описано (Mohammadi, M., Schlessinger, J., & Hubbard, S. R. (1996)

Cell 86, 577-587). Този домен бе експресиран в Sf9 инсектни клетки при използването на бациловирусен експресионен вектор и протеинът бе пречистен като се използват обичайни техники. LCK тирозин киназата бе експресирана в инсектни клетки като N-крайна делеция, започваща от аминокиселина 223 до края на протеина при аминокиселина 509. N-краят на протеина също имаше две аминокиселинни субституции, P223M и C 224D. Киназите бяха пречистени с използване на обичайни хроматографски методи.

Тирозин киназната активност бе измерена като бе използван свързан, непрекъснат спектрофотометричен анализ, в който продуцирането на фосфорилиран поли(Glu,Tyr; 4:1) субстрат и ADP е свързано до катализирания от пируват киназа пренос на фосфат от фосфоенолпируват до ADP, с образуване на пируват и регенериране на ATP. Продуцирането на пируват от своя страна е свързано до катализирана от млечна дехидрогеназа редукция на пируват до образуване на лактат, с едновременно превръщане на NADH до NAD⁺. Загубата на NADH се проследява чрез измерване абсорбцията при 340 nm (виж напр. Technikova-Dobrova et al., "Spectrophotometric determination of functional characteristics of protein kinases with coupled enzymatic assay," FEBS Letters, vol. 292 (1991), pp. 69 - 72). Ензимната активност бе измерена в присъствието на 200 mM HEPES (pH 7.5), 2 mM фосфоенолпируват, 0.3 mM NADH, 20 mM MgCl₂, 100 μM ATP, 5 mM DTT, 5.1 или 25 mM поли(Glu, Tyr) 4:1 за P-FGF или P-LCK анализи съответно, и по 15 единици/mL от пируват киназата и млечната дехидрогеназа.

Фосфорилираната FGF рецепторна киназа присъстваше със 100 nM и фосфорилираната LCK киназа присъстваше с 50 nM. Анализите бяха осъществени при начални скоростни условия при 37 °C, и скоростите бяха коригирани за всякакви фонове скорости, измерени в отсъствието на ензим. Процентът на инхибирането бе изчислен спрямо контролен ензим, анализиран в присъствието на 2 % (o/o) DMSO. Резултатите са показани в Таблица 1.

Свързан спектрофотометричен (ФАК) анализ

Тирозин киназните анализи бяха следени с Beckman DU 650 спектрофотометър. Продуцирането на ADP бе свързано до окисляване на NADH като се използва фосфоенолпируват (PEP) чрез действието на пируват киназа (PK) и млечна дехидрогеназа (LDH). Окисляването на NADH бе проследявано чрез следене понижението в абсорбцията при 340 nm ($\epsilon_{340} = 6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$). Типичните реакционни разтвори съдържаха: 1 mM PEP, 250 μM NADH, 50 единици LDH/mL, 20 единици PK/mL, 5 mM DTT, в 200 mM HEPES, pH 7.5 и вариращи концентрации на поли(E_4Y_1), ATP и MgCl_2 . Анализите бяха инициирани с 40 nM от cdFGFR1.

Резултатите от изследванията, осъществени върху съединенията, които включват специфичните примери, описани по-горе, са дадени в Таблица I. Освен ако не е отбелязано друго, в един отделен запис, използваните единици и анализи са както са посочени в съответната колона на таблицата.

Таблица I: K_i с кинази

Пример №	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CDK1 (μM) или % инхиб.	K_i VEGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	K_i LCK (μM) или % инхиб. при 1 μM	K_i FGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	ФАК % инхиб. при 1 μM
1	1.7 +/-0.6	11+/-2	6.7 +/- 0.09	NT	NT	NT	32
2	7.9 +/-3.0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	0.37 +/- 0.05	0.24 +/- 0.01	75 % инхиб. при 20 μM	NT	NT	NT	NT
4	0.11 +/- 0.02	0.14 +/- 0.01	1.09+ \pm 0.12	0.0264 +/- 0.002	MT	NT	NT
5	0.48 +/- 0.04	0.69 +/- 0.03	56 % инхиб. при 20 μM	NT	NT	NT	NT
6	0.2 +/-	0.16 +/-	80 %	64 %	11 %	53 %	NT

	0.03	0.02	инхиб. при 20 μM				
7'	1.2+/-0.3	0.79 +/- 0.12	NT	NT	NT	NT	NT
8'	0.59 +/- 0.10	0.37 +/- 0.04	NT	NT	NT	NT	NT
9'	2.2 +/-0.3	0.67 +/- 0.07	NT	NT	NT	NT	NT
10'	0.074 +/- 0.009	0.033 +/- 0.003	5 % инхиб. @ 10 μM	NT	21 %	61 %	NT
11	39 % инхиб. при 10 μM	2.6 +/- 0.3	NT	NT	NT	NT	NT
11a	48 % инхиб. при 100 μM	13	NT	NT	NT	NT	NT
12	19% инхиб. при 5 μM	6.3 +/- 1.1	NT	NT	NT	NT	NT
13	3.4 +/-0.7	2.7 +/- 0.7	NT	NT	NT	NT	NT
Пример №	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CDK1 (μM) или % инхиб.	K_i VEGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	K_i LCK (μM) или % инхиб. при 1 μM	K_i FGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	FAK % инхиб. при 1 μM
14'	2.4 +/-0.5	2.5+/- 0.4	NT	NT	NT	NT	NT
14b	20 % инхиб. при 1 μM	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15'	0.018	0.062 +/- 0.007	16 % инхиб. при 1 μM	NT	17 %	87 %	NT
16	0.035	0.015	81	36 %	NT	1	47 %
17	NT	1.4	NT	NT	NT	42.6%	NT
18	0.96	NT	NT	NT	NT	NT	NT
18b'	6.6	3.3	NT	NT	NT	NT	NT
19	0.054	0.001	NT	NT	NT	31.3 % инхиб.	NT
20	0.0021	0.00093	NT	NT	NT	96.9 %	NT
21	0.237	0.049	8.55	NT	23 %	54 %	NT
22	0.015	0.094	NT	NT	NT	93.5 %	NT

23	0.065	0.041	NT	NT	NT	0.8	NT
24	0.69	1.1	NT	NT	NT	45.4 %	NT
25	0.01	0.001	NT	NT	NT	0.44	NT
26	0.083	0.072	NT	NT	NT	NT	NT
27	1.5	1.6	NT	NT	NT	NT	44 %
28	0.68	0.72	NT	NT	NT	NT	61 %
29	0.0077	0.00047	NT	6 %	NT	2.2	NT
30	0.011	0.001	NT	NT	NT	52.4 %	NT
31	0.00037	0.00021	NT	2.9; 17 %	NT	55.5 %	NT
32	0.00041	0.00025	NT	NT	NT	29.7 %	NT
33	0.0011	0.001	NT	NT	NT	51.6 %	NT
34	0.019	0.001	NT	NT	NT	26.9 %	NT
35	0.0032	0.001	NT	NT	NT	40.5 %	NT
36	0.0023	0.001	NT	15 %	NT	55.8 %	NT
37	0.00076	0.0002	NT	17 %	NT	34.4 %	NT
38	0.00079	0.001	NT	9 %	NT	42.4 %	NT
39	0.009	0.0011	NT	NT	NT	NT	NT
40	0.0022	0.0003	NT	NT	NT	NT	NT
41	0.078	0.25	NT	NT	NT	NT	NT
Пример №	K _i CDK4/D (μM)	K _i CDK2/A (μM)	K _i CDK1 (μM) или % инхиб.	K _i VEGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	K _i LCK (μM) или % инхиб. при 1 μM	K _i FGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	FAK % инхиб. при 1 μM
42	0.0082	0.0172	NT	NT	NT	70.3 %	78 %
43	0.015	0.029	NT	NT	NT	59.6 %	NT
44	0.019	0.029	NT	NT	NT	56.2 %	NT
45	0.012	0.017	NT	NT	NT	58.7 %	63 %
46	0.03	0.028	NT	51 %	NT	50.5 %	NT
47	0.094	0.1	NT	NT	NT	81.1 %	NT
48	0.021	0.055	7.82	NT	NT	68.5 %	NT
49	0.095	0.049	NT	NT	NT	86.7 %	NT
50	0.258	0.073	NT	NT	NT	89.6 %	NT
51	1.1	0.4	NT	NT	NT	NT	NT
52	0.0035	0.0026	NT	38 %	NT	55 %	NT
53	0.0026	0.00029	NT	32 %	NT	32 %	NT
54	0.026	0.00027	NT	46 %	NT	81.5 %	NT
55	0.041	0.0011	NT	32%	NT	83.6 %	NT
56	0.036	0.001	NT	NT	NT	NT	NT
57	0.65	0.037	NT	NT	NT	NT	NT
58	0.0067	0.001	NT	17 %	NT	3; 20.3 %	NT

59	0.0016	0.00058	NT	31 %	NT	47.6 %	NT
60	0.0016	0.0006	NT	26 %	NT	40.8 %	NT
61	0.017	0.0012	NT	18 %	NT	0.48; 60.7 %	NT
62	0.05	0.0037	NT	NT	NT	NT	NT
63	0.22	0.0012	NT	NT	NT	NT	NT
64	0.19	0.014	NT	NT	NT	NT	NT
65	0.0028	0.001	NT	NT	NT	44.1 %	NT
66	0.055	0.001	NT	NT	NT	NT	NT
67	0.22	0.016	NT	NT	NT	NT	NT
68	0.0047	0.0011	NT	NT	NT	12.6 %	NT
69	0.015	0.0041	NT	38 %	NT	25.6 %	NT
70	0.0018	0.00023	NT	45 %	NT	63 %	NT
71	0.00085	0.001	NT	42 %	NT	28.8 %	NT
72	0.012	0.0076	NT	24 %	NT	48.6 %	NT
73	0.0069	0.0027	NT	15 %	NT	42.9	NT
74	0.00052	0.0016	NT	14 %	NT	82.6	NT
75	0.0098	0.0014	NT	NT	NT	NT	NT
76	0.15	0.027	NT	NT	NT	NT	NT
77	0.0058	0.00038	NT	NT	NT	NT	NT
Пример №	K _i CDK4/D (μM)	K _i CDK2/A (μM)	K _i CDK1 (μM) или % инхиб.	K _i VEGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	K _i LCK (μM) или % инхиб. при 1 μM	K _i FGF (μM) или % инхиб. при 1 μM	FAK % инхиб. при 1 μM
78	0.0055	0.0007	NT	NT	NT	NT	NT
79	0.0022	0.00042	NT	NT	NT	NT	NT
80	0.014	0.00025	NT	NT	NT	NT	NT
81	0.0008	0.0049	NT	NT	NT	NT	NT
82	0.11	0.0024	NT	NT	NT	NT	NT
83	30 % при 10 μM	30 % при 10 μM	NT	NT	NT	NT	NT
84	34	28	22.5	NT	NT	NT	NT
85	16	6.6	NT	NT	NT	NT	NT
86	18 % при 10 μM	45 % при 10 μM	NT	NT	NT	NT	NT
87	0.0042	0.0019	NT	NT	NT	NT	NT
88	0.0035	0.0014	NT	NT	NT	NT	NT
89	0.001	0.00094	NT	NT	NT	NT	NT
90	0.00009	0.0003	NT	NT	NT	NT	NT

91	0.0075	0.0028	NT	NT	NT	NT	NT
92	0.0078	0.0027	NT	NT	NT	NT	NT
93	0.0019	0.00061	NT	NT	NT	NT	NT

Забележка: NT = неизследвано.

Инхибиране на клетъчен растеж: оценяване на цитотоксичност

Инхибирането на клетъчния растеж бе измерено при използване на анализа с тетразолиевата сол, който се основава на способността на жизнеспособни клетки да редуцират 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-[2Н]-дифенилтетразолиев бромид (МТТ) до формазан (Mossmann, Journal of Immunological Methods, vol. 65 (1983), pp. 55 - 58). Водонерастворимият пурпурен формазанов продукт след това бе определен спектрофотометрично. НСТ 116 клетъчната линия бе развита в 96-ямкови плаки. Клетките бяха посетени в подходяща среда при обем от 135 μ л/ямка в среда McCoу 5А. Плаките бяха инкубирани за четири часа преди прибавянето на инхибиращите съединения. Различните концентрации на инхибиращите съединения бяха прибавени в 0.5 % (o/o) диметилсулфоксид (15 μ Л/ямка) и клетките бяха инкубирани при 37 °С (5 % CO₂) за четири до шест дни (в зависимост от клетъчния тип). В края на инкубирането бе прибавен МТТ до крайна концентрация от 0.2 mg/mL и клетките бяха инкубирани за още 4 часа при 37 °С. След центрофугиране на плаките и отстраняване на средата, бе измерена абсорбцията на формазана (разтворен в диметилсулфоксид) при 540 nm. Концентрацията на инхибиращото съединение причиняваща 50 % инхибиране на растежа, бе определена от линейната част на полулогаритмичната графика на процента инхибиране в зависимост от инхибиторните концентрации. Всички резултати бяха сравнени с контролни клетки, обработени само с 0.5 % (o/o) диметилсулфоксид.

Таблица II

Пример №	НСТ116 IC50 (μM)	НСТ116 IC90 (μM)
4	2.7	6.2
6	6	21
10	1.5	3.8
15	1.2	2.5
16	3	5
17	3.2	5
19	0.78	1.6
20	0.07	0.4
22	5	5
23	4	5
25	0.33	1.1
26	2.8	5
29	0.18	0.8
30	0.18	0.62
31	0.22	0.058
32	0.086	0.23
33	0.055	0.16
34	0.2	0.58
Пример №	НСТ116 IC50 (μM)	НСТ116 IC90 (μM)
35	0.13	0.37
36	0.024	0.06
37	0.041	0.12
38	0.029	0.06
39	0.018	0.06
42	3	5
43	1.9	5
44	5	5
45	2.1	5
47	2.1	5
48	3.9	5
49	2.3	4.8
50	1.8	5
52	0.5	2.2
53	0.2	0.75
54	0.079	0.23
55	1.5	5

56	0.48	1.3
57	2	5
58	0.46	1.3
59	0.2	0.48
60	0.2	0.5
61	0.22	0.5
62	1	2.4
63	0.43	1.3
64	1.3	5
65	0.39	1.3
66	0.49	1.6
67	2	4.7
68	0.16	0.6
69	0.69	2.1
70	0.18	0.44
71	0.7	2
72	0.15	0.53
73	0.2	0.6
75	0.4	1.3
76	0.5	0.5
Пример №	НСТ116 IC50 (μM)	НСТ116 IC90 (μM)
77	0.31	0.5
78	0.085	0.22
79	0.5	0.5
80	0.09	0.22
81	0.086	0.21
82	>0.5	>0.5
87	0.16	0.42
88	>0.5	>0.5
89	0.18	0.25
90	0.03	0.12
91	0.34	>0.5
92	0.18	0.5
93	0.32	>0.5

Примерите по-горе илюстрират съединенията съгласно Формули I или

II и анализите, които могат лесно да бъдат осъществени за определяне на техните нива на активност спрямо разнообразни киназни комплекси. Ще стане очевидно, че такива анализи или други подходящи анализи, известни в областта, могат да бъдат използвани за избор на инхибитор, имащ желано ниво на активност срещу избрана цел.

Примерните съединения, описани по-горе могат да бъдат формулирани във фармацевтични състави съгласно следните общи примери.

Парентерален състав

За получаване на фармацевтичен състав, подходящ за прилагане чрез инжекция, 100 mg водоразтворима сол от съединение с Формула I или II се разтваря в DMSO и после се смесва с 10 mL от 0.9 % стерилен физиологичен разтвор. Сместа се включва в състава на единична дозирана форма, подходяща за прилагане чрез инжекция.

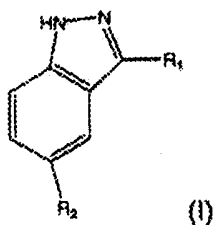
Орален състав

За получаване на фармацевтичен състав за орално доставяне, 100 mg от съединение с Формула I или II се смесва със 750 mg лактоза. Сместа се включва в състава на единична орална дозирана форма, такава като твърда желатинова капсула, която е подходяща за орално приложение.

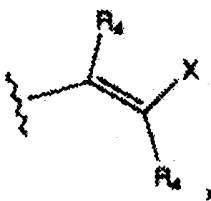
Ще бъде разбрано, че предшестващото описание е примерно и пояснително по естеството и е предназначено да илюстрира изобретението и неговите предпочитани изпълнения. Така, обхватът на изобретението трябва да бъде разбран, че ще бъде дефиниран не от предшестващото описание, а от следващите претенции и техните еквиваленти.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение представено с Формулата I:

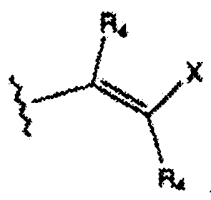


в която R₁ е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл, или хетероциклена група, или



където R₄ е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

R₂ е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



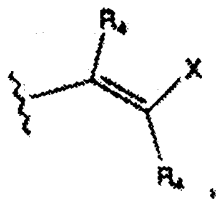
където R₄ е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

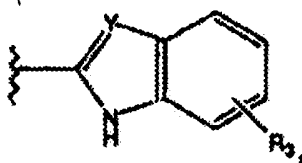
2. Съединение, фармацевтично приемлива сол, пролекарствено

средство или фармацевтично активен метаболит съгласно претенция 1, в което:

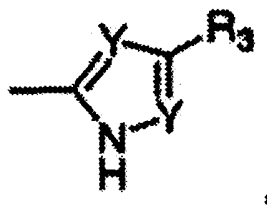
R_1 е



където R_4 е водород; или

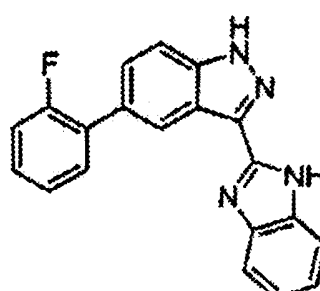
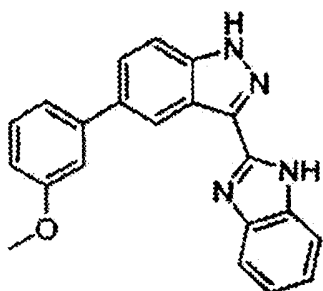
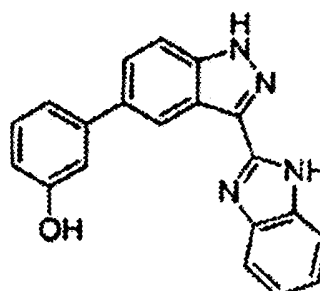
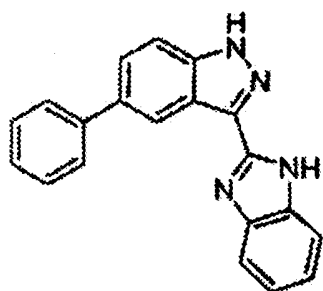
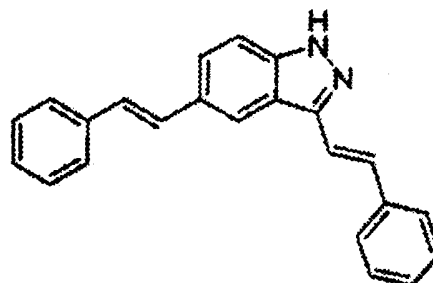
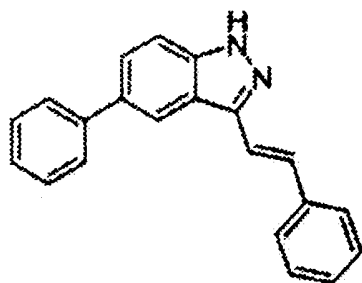


където Y е CH или N и R_3 е H или заместен или незаместен алкил, арил, карбоцикъл, хетероарил или хетероциклена група; или



където Y е C или N и R_3 е H или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група.

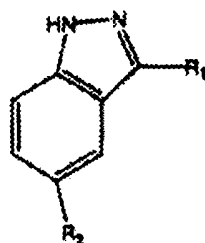
3. Съединение избрано от групата, състояща се от:



или негова фармацевтично приемлива сол, негови пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

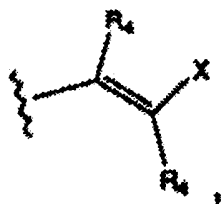
4. Фармацевтичен състав състоящ се от:

(а) едно количество от средство за контрол на клетъчния цикъл, ефективно за инхибиране на протеин киназа, което средство за контрол на клетъчния цикъл е съединение представено с Формулата I:



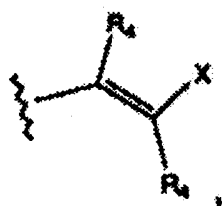
(I)

в която R_1 е водород или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или



където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

R_2 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

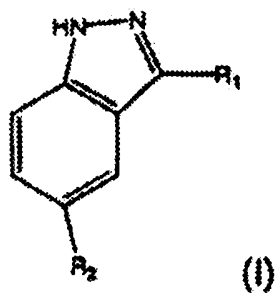


където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

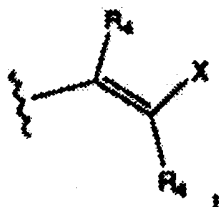
фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит; и

фармацевтично приемлив носител.

5. Метод за лечение на заболяване или разстройство, медирано от инхибирането на киназен комплекс, включващ прилагането на субект, нуждаещ се от такова лечение, на средство за контрол на клетъчния цикъл избрано от групата, състояща се от съединение представено с Формулата I:

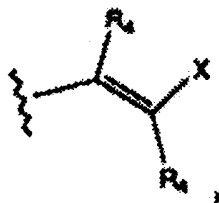


в която R_1 е водород или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

R_2 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или

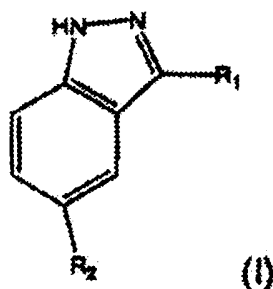


където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

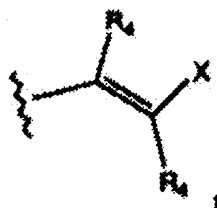
фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

6. Фармацевтичен състав състоящ се от:

(а) терапевтично ефективно количество от съединение представено с
Формулата I:

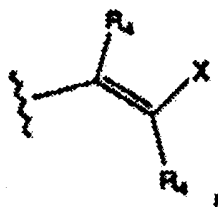


в която R₁ е водород или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където R₄ е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

R₂ е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



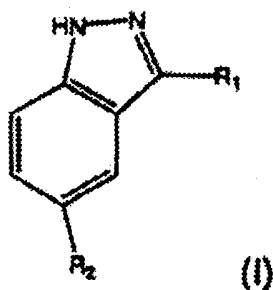
където R₄ е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероцикъл; или

фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на

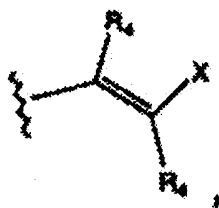
съединение с Формулата I или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит; и

(b) техни фармацевтично приемлив носител, разредител, пълнител или ексципиент.

7. Метод за лечение на болестно състояние в бозайник, медирано от киназна активност, състоящ се в прилагането на бозайника, нуждаещ се от това, на терапевтично ефективно количество от съединение представено с Формулата I:

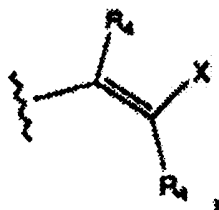


в която R_1 е водород или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

R_2 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероцикъл, или

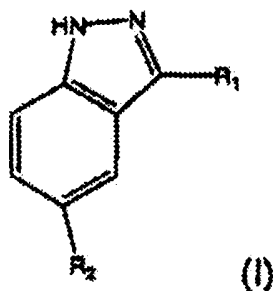


където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

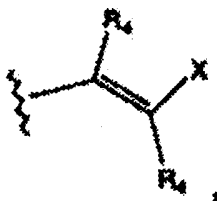
фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

8. Метод съгласно претенция 7, в който болестното състояние в бозайника е свързано с туморен растеж, клетъчна пролиферация или ангиогенеза.

9. Метод за модулиране или инхибиране активността на протеин киназен рецептор, състоящ се в контактуване на рецептора с ефективно количество от съединение представено с Формулата I:

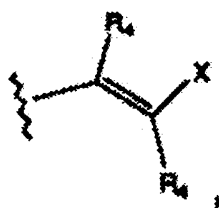


в която R_1 е водород или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

R_2 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или

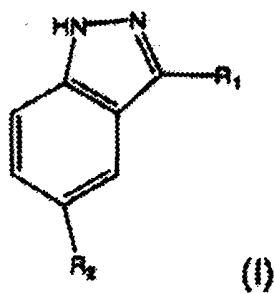


където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

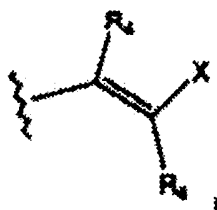
фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

10. Метод съгласно претенция 9, в който протеин киназният рецептор е CDK комплекс, VEGF или CHK1.

11. Фармацевтичен състав, съдържащ ефективно количество за инхибиране на киназен комплекс от средство за контрол на клетъчния цикъл, представено с Формулата I:



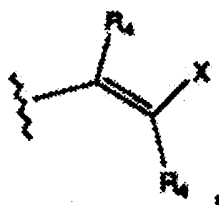
в която R_1 е водород или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил,

арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

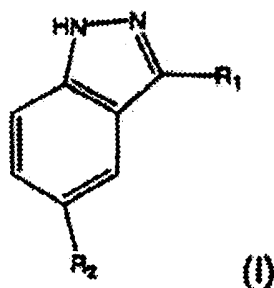
R_2 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



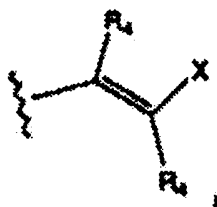
където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата 1; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

12. Метод за лечение на болестно състояние или разстройство, свързани с неконтролирана клетъчна пролиферация, състоящ се в прилагането на субект, нуждаещ се от това, на терапевтично ефективно количество от съединение представено с Формулата I:

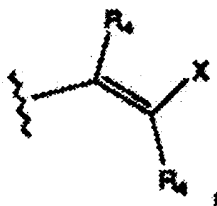


в която R_1 е водород или заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; и

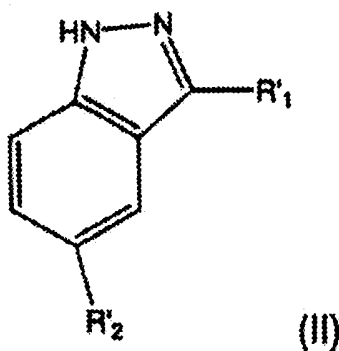
R_2 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл, хетероциклена група или



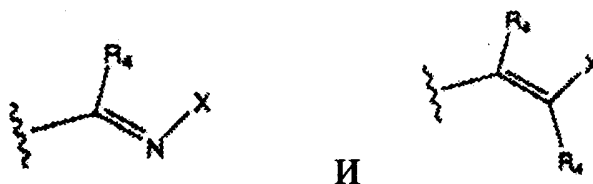
където R_4 е H или нисш алкил и X е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата I; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата I, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

13. Съединение представено с Формулата II:

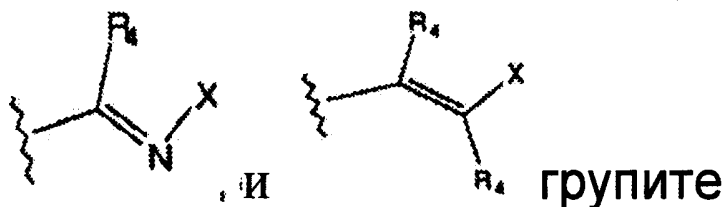


в която R'_1 е заместен или незаместен арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където всеки R_4 е индивидуално H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група;
и

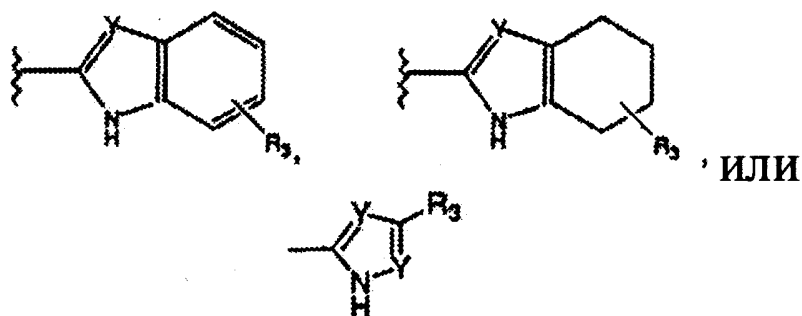
R'_2 е заместен или незаместен амино, нитро, алкенил, арил, хетероарил, карбоцикъл, хетероцикъл,



където R_4 групите са независимо H или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група;
или

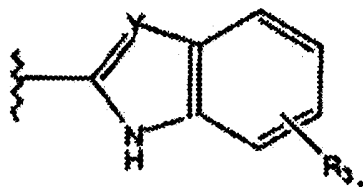
фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата II; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата II, или фармацевтично приемлива сол на негови пролекарствено средство или метаболит.

14. Съединение или негови фармацевтично приемлива сол, пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит съгласно претенция 13, в което R'_1 е



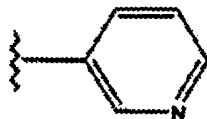
където Y е независимо CH, CR₃ или N и R₃ групите са независимо един или повече от H, заместен или незаместен алкил, алкенил, арил, карбоцикъл, хетероарил, хетероцикъл, хидрокси, халоген, алкокси, арилокси, хетероарилокси, тиоарил, тиохетероарил, тιοалкил, тιοацил или амино, при условие, че може да има повече от една R₃ група.

15. Съединение съгласно претенция 14, в което R'₂ е заместен или незаместен азот-съдържащ хетероарил и R'₁ е

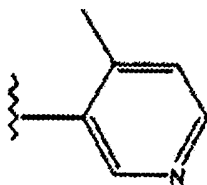


16. Съединение съгласно претенция 13, в което R'₂ е заместен или незаместен азот-съдържащ хетероцикъл.

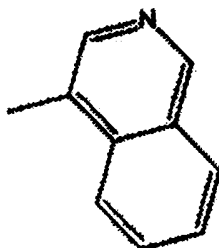
17. Съединение съгласно претенция 13, в което R'₂ е заместена или незаместена група с формулата:



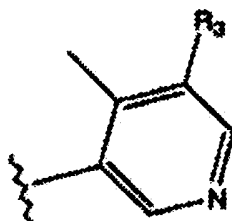
18. Съединение съгласно претенция 13, в което R'₂ е заместена или незаместена група с формулата:



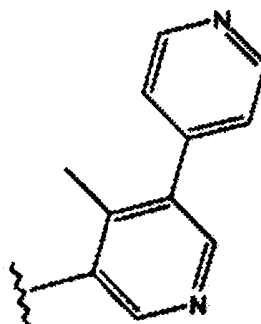
19. Съединение съгласно претенция 13, в което R'_2 е заместена или незаместена група с формулата:



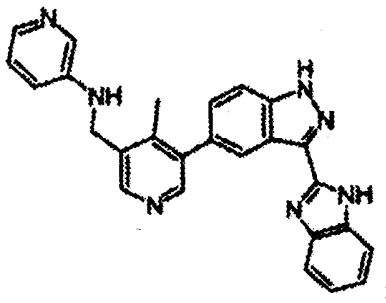
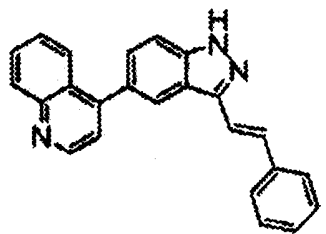
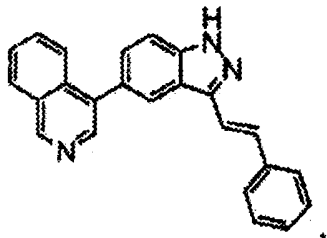
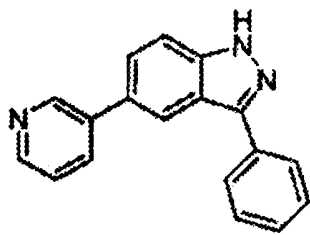
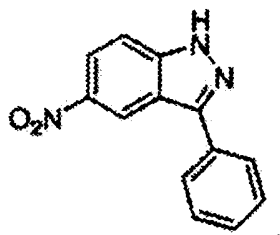
20. Съединение съгласно претенция 14, в което R'_2 включва заместена или незаместена група с формулата:



21. Съединение съгласно претенция 13, в което R'_2 включва заместена или незаместена група с формулата:



22. Съединение избрано от групата, състояща се от:



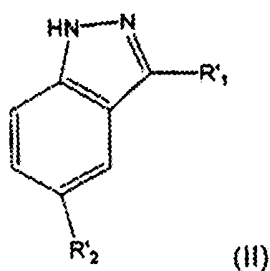
или негова фармацевтично приемлива сол, негови пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит, или фармацевтично приемлива сол на негови пролекарствено средство или метаболит.

23. Фармацевтичен състав за лечение на болестно състояние, свързано с неконтролирана клетъчна пролиферация, състоящ се от:

- i. съединение съгласно претенция 13 или фармацевтично приемлива сол, пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит или фармацевтично приемлива сол на негови метаболит или пролекарствено средство, и
- ii. фармацевтично приемлив носител.

24. Метод за лечение на болестно състояние или разстройство

свързани с неконтролирана клетъчна пролиферация, състоящ се в прилагане на субект, нуждаещ се от това, на терапевтично ефективно количество от съединение представено с Формулата II:

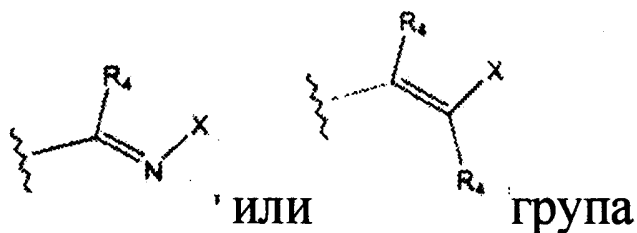


в която R_1 е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група, или



където всеки R_4 е индивидуално Н или нисш алкил и X е заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група;
и

R_2 е заместен или незаместен амино, нитро, алкенил, алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл, хетероцикъл,



където R_4 групите са независимо Н или нисш алкил и X е избран от заместен или незаместен алкил, арил, хетероарил, карбоцикъл или хетероциклена група; или

фармацевтично приемлива сол на съединение с Формулата II; или пролекарствено средство или фармацевтично активен метаболит на съединение с Формулата II, или фармацевтично приемлива сол на негово пролекарствено средство или метаболит.

ИНДАЗОЛОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ И МЕТОДИ ЗА МЕДИИРАНЕ ИЛИ ИНХИБИРАНЕ НА КЛЕТЪЧНА ПРОЛИФЕРАЦИЯ

Описани са индазолови съединения, които модулират и/или инхибират клетъчна пролиферация, като активност на протеин кинази. Тези съединения и фармацевтични състави, които ги съдържат, са способни да медираат напр. киназа-зависими заболявания, да модулират и/или инхибират нежелана клетъчна пролиферация. Изобретението е насочено също към терапевтичното или профилактично използване на фармацевтични състави, съдържащи такива съединения, и до методи за лечение на рак, а така също на други болестни състояния, свързани с нежелана ангиогенеза и/или клетъчна пролиферация, такива като диабетна ретинопатия, неоваскуларна глаукома, ревматоиден артрит и псориазис, чрез прилагане на ефективни количества от такива съединения.