



FACULTAD DE QUÍMICA
Y DE FARMACIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

**Desarrollo de Nuevas Rutas Sintéticas para la
Obtención de Potenciales Ligandos Antagonistas del
Receptor 5-HT₆ Basados en la Unidad Indazol**

GONZALO ALEJANDRO VERA NAMUNCURA

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN
QUÍMICA**

Directores: Dr. Claudio Terraza, Dr. Gonzalo Recabarren

Comité de tesis: Dra. Flavia Zacconi

Dr. Marcos Caroli

Dr. Ricardo Tapia

Dr. Juan Guerrero

ÍNDICE GENERAL

	Página
Listado de abreviaturas.....	x
Índice de figuras.....	xiii
Índice de esquemas.....	xxv
Índice de tablas.....	xxx
Resumen.....	xxxiii
Abstract.....	xxxiv
Capítulo I.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.1.1 El núcleo de indazol y su presencia en la naturaleza.....	1
1.1.2 Principales métodos de síntesis del núcleo indazol.....	3
1.1.2.1 Síntesis clásicas.....	3
1.1.2.1.1 Síntesis a partir de isatinas.....	3
1.1.2.1.2 Síntesis de Jacobsen.....	4
1.1.2.1.3 Diazotación de <i>orto</i> -toluidinas.....	4
1.1.2.2 Avances recientes.....	5
1.1.2.2.1 Condensación de hidrazina y derivados carbonílicos.....	5
1.1.2.2.2 Síntesis de indazoles metalo-catalizadas.....	7
1.1.2.2.3 Síntesis de indazoles 3-carboxaldehídos a partir de la nitrosación de indoles	8
1.1.3 Exploración de la reactividad del núcleo indazol.....	10

1.1.3.1 Comparación de la reactividad de los nitrógenos en posición 1 y 2.....	11
1.1.3.2 Reactividad de la posición 3.....	14
1.1.3.2.1 Acilación en posición 3.....	14
1.1.3.2.2 Reacciones de acoplamiento cruzado C-C metalocatalizadas.....	15
1.1.3.2.3 Funcionalización de la posición 3 por medio de metalación con LDA y <i>n</i> -BuLi.....	18
1.1.3.2.3.4 Funcionalización de la posición C3 de indazoles vía metalación por amidas derivadas de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.....	19
1.1.3.3 Reactividad del anillo benceno.....	22
1.1.4 Moléculas basadas en el núcleo indazol que presentan actividades biológicas de interés.....	24
1.1.4.1 Drogas dentro del mercado.....	24
1.1.4.2 Moléculas que se encuentran en estudio para el tratamiento de diversas patologías.....	25
1.1.4.2.1 Antivirales.....	25
1.1.4.2.2 Antiparasitarios.....	26
1.1.4.2.3 Antifúngicos.....	27
1.1.4.2.4 Potencial Anticancerígeno.....	28
1.1.4.2.4.1 Antiproliferativos.....	28
1.1.4.2.4.2 Antiangiogénicos y antimetastásicos.....	31
1.1.4.2.4.3 YC-1.....	32

1.1.4.2.5 Otros derivados indazólicos bioactivos.....	33
1.1.5 El receptor 5-HT ₆	36
1.1.5.1 Posibles usos terapéuticos de ligandos del receptor 5-HT ₆	38
1.1.5.1.1 Receptor 5-HT ₆ y su potencial terapéutico en obesidad.....	40
1.1.5.1.2 Receptor 5-HT ₆ y su potencial terapéutico en aprendizaje y memoria.....	43
1.1.6 Trabajo previo realizado por nuestro grupo de investigación.....	44
1.1.6.1 Diseño, modelamiento y ensayos biológicos de ligandos para el receptor 5-HT ₆	44
1.2 Investigación propuesta.....	50
1.3 Hipótesis.....	52
1.4 Objetivo general.....	53
1.4.1 Objetivos específicos.....	53
1.5 Metodología.....	54
1.5.1 Síntesis Serie I: Derivados de <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanoles.....	54
1.5.3 Síntesis Serie II: Derivados de <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanos.....	57
Capítulo II.....	60
2. Parte Experimental.....	60
2.1 Reactivos.....	60
2.2 Disolventes.....	61

2.3 Equipamiento.....	61
2.4 Procedimientos generales.....	62
2.4.1 Procedimiento A- Preparación de 3-iodoindazoles desde indazoles 5-sustituidos.....	62
2.4.2 Procedimiento B- Preparación de <i>N</i> ₁ -Boc-3-iodo-1 <i>H</i> -indazoles 5-sustituidos desde 3-iodo-1 <i>H</i> -indazoles-5-sustituidos.....	63
2.4.3 Procedimiento C.1- Preparación de 3-vinil-1 <i>H</i> -indazoles 5-sustituidos desde <i>N</i> ₁ -Boc-3-iodo-1 <i>H</i> -indazoles 5-sustituidos.....	64
2.4.4 Procedimiento C.2- Preparación de 3-vinil-1 <i>H</i> -indazoles 5-sustituidos desde 3-iodo-1 <i>H</i> -indazoles 5-sustituidos.....	65
2.4.5 Procedimiento D- Preparación de 1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)- 2 <i>H</i> -indazoles 3,5-sustituidos desde 1 <i>H</i> -indazoles 3,5-sustituidos.....	66
2.4.6 Procedimiento E- Preparación de TMPMgCl.LiCl.....	67
2.4.7 Procedimiento F- Purificación del <i>m</i> CPBA.....	67
2.4.8 Procedimiento G- Acoplamiento piperazínico sobre bromuros de alquilo.....	68
2.4.9 Procedimiento H- Síntesis de ácidos-1 <i>H</i> -3-indazolcarboxílicos a partir de isatinas 5-sustituidas.....	69
2.4.10 Procedimiento I- Síntesis de <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamidas a partir de ácidos-1 <i>H</i> -3-indazol carboxílicos-5-sustituidos..	70
2.4.11 Procedimiento J- síntesis de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-onas a partir de <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamidas	71
2.4.12 Procedimiento K- Síntesis de <i>N</i> -arilsulfonilpiperazinil-indazoletanoles a partir de piperazin-1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-onas.....	72
2.5 Datos experimentales.....	74
2.5.1 3-iodo-1 <i>H</i> -indazol. 3a	74
2.5.2 3-iodo-5-nitro-1 <i>H</i> -indazol. 3b	75
2.5.3 3-iodo-5-bromo-1 <i>H</i> -indazol. 3c	76
2.5.4 3-iodo-5-fluoro-1 <i>H</i> -indazol. 3d	77

2.5.5 3-iodo-5-cloro-1 <i>H</i> -indazol. 3e	78
2.5.6 3-iodo-5-metil-1 <i>H</i> -indazol. 3f	79
2.5.7 3-iodo-5-metoxi-1 <i>H</i> -indazol. 3g	80
2.5.8 3-iodo-5-ciano-1 <i>H</i> -indazol. 3h	81
2.5.9 tert-butil-(3-iodo-1 <i>H</i> -indazol-5-il) carbamato. 3i	82
2.5.10 3-iodo-5-amino-1 <i>H</i> -indazol. 3j	83
2.5.11 tert-butil-3-iodo-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato. 4a	84
2.5.12 tert-butil 3-iodo-5-nitro-1 <i>H</i> -indazole-1-carboxilato. 4b	85
2.5.13 tert-butil 3-iodo-5-bromo-1 <i>H</i> -indazole-1-carboxilato. 4c	86
2.5.14 3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5a	87
2.5.15 5-nitro-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5b	88
2.5.16 5-bromo-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5c	89
2.5.17 5-fluoro-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5d	90
2.5.18 5-cloro-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5e	91
2.5.19 5-metil-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5f	92
2.5.20 5-metoxi-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5g	93
2.5.21 5-ciano-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5h	94
2.5.22 tert-butil(3-vinil-1 <i>H</i> -indazol-5-il) carbamato. 5i	95
2.5.23 5-amino-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol. 5j	96
2.5.24 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol 13a	97
2.5.25 5-bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol. 13b	98
2.5.26 5-nitro-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol. 13c	99
2.5.27 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-3-vinil-2 <i>H</i> -indazol. 13d	100
2.5.28 5-bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-3-vinil-2 <i>H</i> -indazol. 13e	101
2.5.29 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetato de metilo. 14	102
2.5.30 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)etan-1-ol. 15	103
2.5.31 tert-butil-(1 <i>H</i> -indazol-5-il) carbamato 16	105
2.5.32 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetonitrilo 17	106
2.5.33 1-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil) piperazina 18	107
2.5.34 2-bromo- <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilacetamida 19	108

2.5.35 <i>N</i> -metoxi-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)- <i>N</i> -metilacetamida 20	109
2.5.36 Ácido-1 <i>H</i> -3-indazolcarboxílico 21a	110
2.5.37 Ácido-1 <i>H</i> -5-metoxi-3-indazolcarboxílico 21b	111
2.5.38 <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida 22a	112
2.5.39 <i>N</i> ,5-dimetoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida 22b	113
2.5.40 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona 23a	114
2.5.41 1-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona 23b	115
2.5.42 2-bromo-1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona 24	116
2.5.43 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona 25a	117
2.5.44 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona 25b	118
2.5.45 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ona 25c	119
2.5.46 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ol 27a	120
2.5.47 1-(1-((4-iodofenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol 27b	122
2.5.48 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol 27c	123
2.5.49 1-(1-(mesitilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol 27d	125
2.5.50 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol 27e	126
2.5.51 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-((4-metill-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[b] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ol 27f	128
2.5.52 1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol 27g	129
2.5.53 1-(1-((4-iodofenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol 27h	131

2.5.54 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol 27i	132
2.5.55 1-(1-(mesitilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol 27j	134
2.5.56 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol 27k	135
2.5.57 1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[b] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol 27l	137
2.5.57 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) perazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ol 27m	138
2.5.58 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-(4-iodofenil)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol 27n	140
2.5.59 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((2,4-dimetoxifenil)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol 27o	141
2.5.60 2-(4-(benzo [d] [1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-(mesitilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol 27p	142
2.5.61 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol 27q	144
2.5.62 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[b][1,4] oxazin-6-il)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol 27r	145
2.5.63 2-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)- <i>N</i> -metilacetamida 28	146
Capítulo III	148
3. Resultados y discusión.....	148
3.1 Síntesis de 3-iodoindazoles.....	148
3.2 Síntesis de tert-butil-3-iodo-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilatos sustituidos en posición 5.....	150
3.3 Síntesis de 3-vinilindazoles.....	152

3.4 Ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles.....	165
3.4.1 Ensayo de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando <i>m</i> -CPBA.....	166
3.4.2 Ensayo de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando H ₂ O ₂	169
3.4.3 Ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando el sistema catalítico Mn(II)/ 2-PyCO ₂ H.....	172
3.4.4 Ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando NBS en medio básico.....	177
3.5 Ensayos de hidroaminación anti-Markovnikov sobre 3-vinilindazol.....	179
3.5.1 Ensayos de hidroaminación de 3-vinilindazoles utilizando <i>n</i> -Buli y fenilpiperazina.....	181
3.6 Desarrollo de una nueva metodología sintética a partir de la metalación en la posición 3 del núcleo indazol.....	185
3.6.1 Síntesis de 1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazoles-5-sustituidos 13a-d	188
3.6.2 Síntesis de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetato de metilo 14	189
3.6.3 Síntesis de 2-(4-(2-metoxifenilpiperazin-1-il)) etan-1-ol 15	190
3.6.4 Ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando la oxidación de Swern.....	191
3.6.5 Ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando yodo-hipervalente.....	193
3.6.6 Ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol utilizando PCC.....	196
3.6.7 Ensayos para la obtención de sulfonatos a partir de la reacción entre 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (15) y cloruros de sulfonilo.....	198
3.6.9 Ensayos de funcionalización en posición 3 del núcleo indazol utilizando otros derivados de ácidos carboxílicos como electrófilos	202

3.6.9.1 Ensayos de funcionalización en posición 3 del núcleo indazol utilizando 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetonitrilo (17) como electrófilo.....	202
3.6.9.2 Estudio de la influencia de AlCl_3 como agente activante sobre 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetonitrilo (17).....	207
3.6.9.3 Ensayos de funcionalización en posición 3 del núcleo indazol utilizando amidas de Weinreb alifáticas como electrófilos.....	211
3.7 Desarrollo de una nueva metodología sintética a partir de indazoles desprotegidos.....	220
3.7.1 Síntesis de ácidos-1 <i>H</i> -indazol-3-indazolcarboxílicos-5-sustituidos (21a-21b).....	222
3.7.2 Síntesis de <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamidas (22a-22b)	225
3.7.3 Síntesis de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-onas (23a-23b).....	228
3.7.4 Síntesis de 2-bromo-1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona (24).....	229
3.7.5 Síntesis de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas (25a-25c).....	236
3.7.6 Ensayos para la síntesis de <i>N</i> -arilsulfonil-1 <i>H</i> -indazol-(2-piperazinil) etanonas.....	238
3.7.7 Síntesis de <i>N</i> -arilsulfonilindazol-etanoles (27a-27r).....	245
Capítulo IV	250
4.1 Conclusiones	250
4.2 Perspectivas	252
4.2.1 Síntesis de la serie II: <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanos.....	252
4.2.2 Evaluación biológica de los compuestos finales obtenidos.....	253
Bibliografía	254
4.3 Anexos.....	271
4.3.1 Espectros de $^1\text{HNMR}$	271
4.3.2 Análisis espectroscópico de la serie compuestos <i>N</i> - arilsulfonilpiperazinilindazoles (27a-27r).....	313

Listado de Abreviaturas

THF	= Tetrahidrofurano
DME	= 1,2-Dimetoxietano
Ac	= Acetilo
Boc	= Tert-butiloxicarbonil
SEM	= 2-Trimetilsilaniletoximetilo
Bn	= Bencil
PMB	= Parametoxibencil
MOM	= Metoxietil
MEM	= Metoxietoxietil
LDA	= Diisopropilamida de litio
CDCl₃	= Cloroformo deuterado
DMSO-<i>d</i>6	= Dimetilsulfóxido deuterado
TMP	= Tetrametilpiperimidilamida
THP	= Tetrahidropirano
ATP	= Adenosin trifosfato
AMPC	= Adenosin monofosfato cíclico
DME	= 1,2-Dimetoxietano
DHP	= Dihidropirano
TLC	= Cromatografía en placa fina
H₂O₂	= Agua oxigenada
NaHCO₃	= Bicarbonato de sodio
MsCl	= Cloruro de mesilo
<i>i</i>-PrOH	= Isopropanol
DHP	= Dihidropirano
PdCl₂(PPh₃)₂	= Cloruro de bistrifenilfosfina paladio
Pd(OAc)₂/XanthPhos	= Diacetato de (5-difenilfosfanil-9,9-dimetilxanten-4- il)- difenilfosfano paladio (II)

Pd(OAc)₂	= Diacetato de paladio
DCC	= <i>N,N'</i> -dicicloexilcarbodimida
2-pyCO₂H	= Ácido-2-picolínico
Mn(CF₃SO₃)₂	= Bis(trifluorometanosulfonato) de manganeso
PPA	= Ácido peracético
LSD	= Ácido lisérgico
OMS	= Organización Mundial de la Salud
Ar	= Aromático
HYD	= Hidrofóbico
HBA	= Aceptor de puentes de hidrógeno
PI	= Grupo ionizante
RMN	= Resonancia magnética nuclear
3D-QSAR	= Relación cuantitativa estructura actividad tridimensional
Et₃N	= Trietilamina
DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
<i>Uw</i>	= Irradiación de microondas
PTSA	= Ácido paratoluenosulfónico
<i>i</i>-Pr	= Isopropil
TMPH	= Tetrametilpiperidina
MCPBA	= Ácido metacloroperbenzoico
TFA	= Ácido trifluoroacético
LiAlH₄	= Hidruro de litio y aluminio
MeOH	= Metanol
CaCl₂	= Cloruro de calcio
NaNO₂	= Nitrito de sodio
Pd(PPh₃)₄	= Tetraquis(trifenilfosfina)paladio
<i>t</i>-BuOH	= Terbutanol
BF₃	= Trifloruro de boro
Et₂O	= Éter etílico
MeCN	= Acetonitrilo

Mn	= Manganese
NBS	= <i>N</i> -bromosuccinimida
NaH	= Hidruro de sodio
<i>n</i>-BuLi	= <i>n</i> -Butillitio
PPTS	= Paratoluenosulfonato de piridinio
S_N2	= Sustitución nucleofílica bimolecular
(COCl)₂	= Cloruro de oxalilo
DMSO	= Dimetilsulfóxido
DMS	= dimetilsulfuro
TEMPO	= (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il) oxil
DMP	= Dess-Martin periodinano
IBX	= Ácido 2-yodoxibenzoico
PhI(OAc)₂	= Diacetoxiyodobenceno
PCC	= Clorocromato de piridinio
NiCl₂(dppe)	= Cloruro de 1,2 Bis(difenilfosfinaetano)níquel(II)
dppe	= Difenilfosfinaetano
TosCl	= Cloruro de tosilo
TMPMgClLiCl	= 2,2,6,6-Tetrametilpiperidinil cloruro de magnesio- cloruro de litio
IPrMgClLiCl	= Isopropil cloruro de magnesio- cloruro de litio
TMPH	= 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
anh.	= anhídrido
GP	= Grupo protector
Pf	= Punto de fusión
ISP	= Isopropanol
CG	= Cromatografía de gases
HRMS	= Espectrometría de masas de alta resolución
EDC	= N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
CDI	= Carbonildiimidazol

Índice de figuras

		Página
Figura 1	Formas tautoméricas del núcleo indazol	1
Figura 2	Moléculas de fuentes naturales aisladas que poseen el núcleo de indazol	2
Figura 3	18-crown-6 libre / 18-crown-6 cuando atrapa un ión de potasio.....	5
Figura 4	Distintos productos indazolicos sustituidos y sus respectivos rendimientos, obtenidos por medio de la reacción de nitrosación de indoles reportada por Chevallier <i>et al.</i>	10
Figura 5	Serie heterocíclica estructuralmente relacionada, compuesta por pirazol, indazol e indol.....	11
Figura 6	LiTMP y las principales amidas de TMP estudiadas por Knochel <i>et al.</i>	20
Figura 7	Reacción de metalación en posición 3 utilizando TMP_2Zn descrita por Knochel <i>et al.</i>	20
Figura 8	Quimioteca de indazoles diversamente sustituidos en posición 3, reportada por Lam <i>et al.</i>	22
Figura 9	Diferentes acoplamientos metalocatalizados sobre el anillo benceno del sistema indazol.....	23
Figura 10	Drogas basadas en el núcleo indazol presentes en el mercado.....	24

Figura 11	Prometedores antivirales basados en la unidad indazol.....	26
Figura 12	Moléculas anti-protozoicas basadas en la unidad indazol.....	27
Figura 13	Moléculas antifúngicas basadas en la unidad indazol.....	28
Figura 14	Moléculas inhibidoras de CDK basadas en la unidad indazol.....	29
Figura 15	Moléculas inhibidoras de quinasa, basadas en la unidad indazol, implicadas en las vías de transducción de señales.....	30
Figura 16	Otras moléculas antiproliferativas basadas en la unidad indazol.....	31
Figura 17	Moléculas antiangiogénicas y antimetastásicas basadas en la unidad indazol.....	32
Figura 18	Estructura de la lonidamina, una sustancia anticancerígena muy prometedora.....	33
Figura 19	Ejemplos de derivados de indazol que tienen propiedades antiinflamatorias, anorexígenas o neuroprotectoras.....	34
Figura 20	Ejemplos de indazoles que presentan propiedades anticoagulantes y antiespermatogénicas.....	35
Figura 21	Algunos derivados indazólicos farmacológicamente activos.....	36
Figura 22	Distribución del receptor 5-HT ₆ en mamíferos.....	37
Figura 23	Representación esquemática de receptor 5-HT ₆	38

Figura 24	Ligandos para el receptor 5-HT ₆	39
Figura 25	Representación pictórica de la evolución del hombre hasta el estado actual de obesidad.....	41
Figura 26	Representación que compara los porcentajes de población en obesa, entre Chile y algunas grandes potencias	42
Figura 27	Experimento característico para evaluar los comportamientos de aprendizaje y memoria en roedores.....	43
Figura 28	Modelo esquemático propuesto por López-Rodríguez <i>et al.</i> del farmacóforo para ligandos antagonistas del receptor 5-HT ₆ , y los aminoácidos que estarían interactuando con el ligando.....	45
Figura 29	Farmacóforo para ligandos antagonistas del receptor 5-HT ₆ diseñado por Recabarren <i>et al.</i>	46
Figura 30	Ligandos de alta afinidad con el receptor 5-HT ₆ sintetizados por Recabarren <i>et al.</i> y sus respectivos valores de K _i	47
Figura 31	Modelo de unión del complejo ligando-receptor para las moléculas indólicas sintetizadas (A) y su comparación con el modelo de unión de las moléculas indazólicas propuestas (B).....	47
Figura 32	Diseño de nuevos ligandos antagonistas del receptor 5-HT ₆ basados en el núcleo de indazol. Serie I: derivados de <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanos y Serie II: derivados de <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanos	52

Figura 33	Resultados de la reacción de vinilación de 3-iodoindazoles utilizando calentamiento convencional.....	161
Figura 34	Síntesis previamente reportada para la formación de 3-vinilindazol.....	163
Figura 35	Método de epoxidación descrito por Majetich <i>et al.</i>	169
Figura 36	Distintas clases de olefinas epoxidadas utilizando el sistema oxidante $Mn(CF_3SO_3)_2$ - 2-PyCO ₂ H-PPA	172
Figura 37	Modo de coordinación de 2-PyCO ₂ H con el átomo de Mn.	175
Figura 38	Epoxidación de 2-vinil-4-cianopiridina reportada por Walsh <i>et al.</i>	177
Figura 39	Distintos métodos utilizados para la hidroaminación anti-Markovnikov de vinil-arenos con aminas secundarias.....	180
Figura 40	Método reportado por Beller <i>et al.</i> ¹⁶⁰ para la hidroaminación antiMarkovnikov de derivados de estireno.....	181
Figura 41	Resultados de la oxidación de Swern sobre 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)etan-1-ol (15).....	193
Figura 42	Ciclo de oxidación de alcoholes con yodo hipervalente y TEMPO.....	194
Figura 43	Rendimientos reportados para la oxidación de alcoholes utilizando el método reportado por Ambreen <i>et al.</i>	194
Figura 44	Posible conformación que adopta el intermediario 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (15).....	201

Figura 45	clasificación según Yamamoto <i>et al.</i> de los tipos de coordinación de diferentes ácidos de Lewis con funciones orgánicas que pueden actuar como bases de Lewis.....	208
Figura 46	Síntesis de 1-adamantilamidoxima utilizando AlCl_3 como catalizador.....	208
Figura 47	A) Posibles sitios de coordinación N-Al dentro del precursor 17. B) Posible desactivación de la especie indazol-3 metalada por intercambio metal-metal.....	211
Figura 48	Doble adición de un nucleófilo organometálico sobre derivados de ácidos carboxílicos.....	212
Figura 49	Obtención de aldehídos y cetonas a partir de amidas de Weinreb.....	213
Figura 50	Secuencia de reacciones para la obtención de las amidas de Weinreb 19 y 20	214
Figura 51	Producto esperado vs producto obtenido a partir del intermediario tetrahédrico formado tras la interacción entre 20 e indazol-3-metalado.....	217
Figura 52	Resultado obtenido de las reacciones entre indazol 3-litiado y los precursores 17 , 19 y 20	219
Figura 53	Distintos métodos para la obtención de 1 <i>H</i> -indazol-3-ácidos carboxílicos. A) a partir de isatinas; B) a partir de 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol.....	223
Figura 54	Ácido-1 <i>H</i> -3-indazolcarboxílico como precursor de moléculas que poseen interesantes aplicaciones farmacológicas.....	224

Figura 55	Síntesis de <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamidas a partir de ácidos-1 <i>H</i> -3-indazolcarboxílicos utilizando distintos agentes acoplantes: A) EDC. B) trifosgeno y C) CDI.....	226
Figura 56	Posibles productos de una α -monobromación de cetonas.....	229
Figura 57	A) Síntesis reportada para la obtención de 24 a partir de la cetona 23a . B) Mecanismo general para la alfa bromación de cetonas utilizando CuBr ₂ como agente bromante.....	230
Figura 58	Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) para la reacción de bromación de 23a con CuBr ₂	232
Figura 59	Purificación utilizada para la obtención de 24 a partir de la bromación de 23a con CuBr ₂	235
Figura 60	A) Desactivación de la cetona 23b hacia la bromación con CuBr ₂ provocada por el grupo metoxi. B) Productos obtenidos de la bromación de 23b utilizando catalizador ácido.....	236
Figura 61	A) Espectro de RMN ¹ H en CDCl ₃ del crudo de la reacción la reacción entre 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona (25a) y 2-metoxifenilpiperazina utilizando DMAP/Et ₃ N por 2 horas. B) Descomposición de los productos obtenidos en la reacción de protección de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas con cloruros de arilsulfonilo comerciales.....	241

Figura 62	A1) reacción de fragmentación de α -amino- α' -fluorocetonas reportada por Myers <i>et al.</i> A2) Reacción del oxilviniliminio intermediario obtenido de la fragmentación de α -amino- α' -fluorocetonas con ciclopentadieno. B1) Fragmentación de α -amino α' -(tri)-fluoro cetonas reportada por Pett <i>et al.</i> B2) Fragmentación de α -amino α' -(tri)-fluoro cetonas reportada por Béguél <i>et al.</i>	243
Figura 63	Espectro RMN ^1H de 3-iodo-1 <i>H</i> -indazol (3a) en DMSO- <i>d</i> ₆	271
Figura 64	Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-nitro-1 <i>H</i> -indazol (3b) en DMSO- <i>d</i> ₆	271
Figura 65	Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-bromo-1 <i>H</i> -indazol (3c) en DMSO- <i>d</i> ₆	272
Figura 66	Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-flúor-1 <i>H</i> -indazol (3d) en DMSO- <i>d</i> ₆	272
Figura 67	Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-cloro-1 <i>H</i> -indazol (3e) en DMSO- <i>d</i> ₆	273
Figura 68	Espectro RMN ^1H de 5-metil-1 <i>H</i> -indazol (3f) en DMSO- <i>d</i> ₆	273
Figura 69	Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-metoxi-1 <i>H</i> -indazol (3g) en DMSO- <i>d</i> ₆	274
Figura 70	Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-ciano-1 <i>H</i> -indazol (3h) en DMSO- <i>d</i> ₆	274
Figura 71	Espectro RMN ^1H de tert-butil-(3-iodo-1 <i>H</i> -indazol-5-il) carbamato (3i) en DMSO- <i>d</i> ₆	275
Figura 72	Espectro RMN ^1H de 5-amino-3-iodo-1 <i>H</i> -indazol (3j) en DMSO- <i>d</i> ₆	275
Figura 73	Espectro RMN ^1H de tert-butil-3-iodo-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato (4a) en CDCl ₃	276

Figura 74	Espectro RMN ^1H de tert-butil-3-iodo-5-nitro-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato (4b) en CDCl_3	276
Figura 75	Espectro RMN ^1H de tert-butil-3-iodo-5-bromo-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato (4c) en CDCl_3	277
Figura 76	Espectro RMN ^1H de 3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5a) en CDCl_3	277
Figura 77	Espectro RMN ^1H de 5-nitro-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5b) en DMSO-d_6	278
Figura 78	Espectro RMN ^1H de 5-bromo-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5c) en CDCl_3	278
Figura 79	Espectro RMN ^1H de 5-flúor-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5d) en CDCl_3	279
Figura 80	Espectro RMN ^1H de 5-cloro-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5e) en DMSO-d_6	279
Figura 81	Espectro RMN ^1H de 5-metil-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5f) en CDCl_3	280
Figura 82	Espectro RMN ^1H de 5-metoxi-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5g) en DMSO-d_6	280
Figura 83	Espectro RMN ^1H de 5-ciano-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5h) en DMSO-d_6	281
Figura 84	Espectro RMN ^1H de tert-butil(3-vinil-1 <i>H</i> -indazol-5-il) carbamato (5i) en DMSO-d_6	281
Figura 85	Espectro RMN ^1H de 5-amino-3-vinil-1 <i>H</i> -indazol (5j) en DMSO-d_6	282
Figura 86	Espectro RMN ^1H de 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il) -2 <i>H</i> -indazol (13a) en CDCl_3	282
Figura 87	Espectro RMN ^1H de 5-bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol (13b) en CDCl_3	283

Figura 88	Espectro RMN ^1H de 5-nitro-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol (13c) en CDCl_3	283
Figura 89	Espectro RMN ^1H de 2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-3-vinil-2 <i>H</i> -indazol (13d) en CDCl_3	284
Figura 90	Espectro RMN ^1H de 5-bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-3-vinil-2 <i>H</i> -indazol (13e) en CDCl_3	284
Figura 91	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetato de metilo (14) en CDCl_3	285
Figura 92	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol. (15) en CDCl_3	285
Figura 93	Espectro RMN ^1H de tert-butyl- (1 <i>H</i> -indazol-5-il) carbamato (16) en DMSO-d_6	286
Figura 94	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetonitrilo (17) en CDCl_3	286
Figura 95	Espectro RMN ^1H de 1-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil) piperazina (18) en CDCl_3	287
Figura 96	Espectro RMN ^1H de 2-bromo- <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilacetamida (19) en CDCl_3	287
Figura 97	Espectro RMN ^1H de <i>N</i> -metoxi-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)- <i>N</i> -metilacetamida (20) en CDCl_3	288
Figura 98	Espectro RMN ^1H de ácido-1 <i>H</i> -3-indazolcarboxílico (21a) en DMSO-d_6	288
Figura 99	Espectro RMN ^1H de ácido-1 <i>H</i> -5-metoxi-3-indazolcarboxílico (21b) en DMSO-d_6	289
Figura 100	Espectro RMN ^1H de <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida (22a) en CDCl_3	289
Figura 101	Espectro RMN ^1H de <i>N</i> ,5-dimetoxi- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida (22b) en CDCl_3	290
Figura 102	Espectro RMN ^1H de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona (23a) en CDCl_3	290

Figura 103	Espectro RMN ^1H de 1-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona (23b) en CDCl_3	291
Figura 104	Espectro RMN ^1H de 2-bromo-1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona (24) en CDCl_3	291
Figura 105	Espectro RMN ^1H de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona (25a) en CDCl_3	292
Figura 106	Espectro RMN ^1H de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona (25b) en $\text{DMSO}-d_6$	292
Figura 107	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ona (25c) en CDCl_3	293
Figura 108	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ol (27a) en CDCl_3	294
Figura 109	Espectro RMN ^1H de 1-(1-((4-iodofenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) etan-1-ol (27b) en CDCl_3	295
Figura 110	Espectro RMN ^1H de 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (27c) en CDCl_3	296
Figura 111	Espectro RMN ^1H de 1-(1-(mesitilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metiloxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (27d) en CDCl_3	297
Figura 112	Espectro RMN ^1H de 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (27e) en CDCl_3	298

Figura 113	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[b] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ol (27f) en CDCl_3	299
Figura 114	Espectro RMN ^1H de 1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (27g) en CDCl_3	300
Figura 115	Espectro RMN ^1H de 1-(1-((4-iodofenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (27h) en CDCl_3	301
Figura 116	Espectro RMN ^1H de 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (27i) en CDCl_3	302
Figura 117	Espectro RMN ^1H de 1-(1-(mesitilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (27j) en CDCl_3	303
Figura 118	Espectro RMN ^1H de 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (27k) en CDCl_3	304
Figura 119	Espectro RMN ^1H de 1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[b] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (27l) en CDCl_3	305
Figura 120	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) perazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ol (27m) en CDCl_3	306
Figura 121	Espectro RMN ^1H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((4-iodofenil)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol (27n) en CDCl_3	307

Figura 122	Espectro RMN ¹ H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((2,4-dimetoxifenil)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol (27o) en CDCl ₃	308
Figura 123	Espectro RMN ¹ H de 2-(4-(benzo [d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-(mesitilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol (27p) en CDCl ₃	309
Figura 124	Espectro RMN ¹ H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol (27q) en CDCl ₃	310
Figura 125	Espectro RMN ¹ H de 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[b][1,4] oxazin-6-il)sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il)etan-1-ol (27r) en CDCl ₃	311
Figura 126	Espectro RMN ¹ H de 2-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)- <i>N</i> -metilacetamida (28) en CDCl ₃	312
Figura 127	Representación de posibles puentes de hidrógeno para los derivados 27k y 27i	316

Índice de Esquemas

	Página
Esquema 1 Síntesis de ácidos 3-indazolcarboxílicos a partir de isatinas sustituidas.....	3
Esquema 2 Síntesis de Jacobsen para indazoles.....	4
Esquema 3 Diazotación de <i>orto</i> -toluidinas y subsiguiente ciclación de las sales de diazonio obtenidas.....	5
Esquema 4 Condensación entre hidrazinas y derivados de carbonilo.....	5
Esquema 5 Síntesis de indazoles a partir de <i>o</i> -fluorobenzaldehidos.....	6
Esquema 6 Síntesis alternativa desarrollada a partir de <i>orto</i> -fluorobenzaldehidos.....	6
Esquema 7 Síntesis de indazoles catalizada por iodo molecular...	7
Esquema 8 Ciclación intramolecular catalizada por paladio de hidrazonas derivadas de ortobromocarbonilos.....	7
Esquema 9 Síntesis de indazole-3-carboxaldehidos a partir de la nitrosación de indoles.....	8
Esquema 10 Mecanismo para la síntesis de indazoles 3-carboxialdehidos a partir de la nitrosación de indoles.	9
Esquema 11 Regioselectividad de la protección sobre el núcleo indazol.....	12
Esquema 12 <i>N</i> -alquilación de indazoles.....	12
Esquema 13 Funcionalización regioselectiva en N ₁ del núcleo indazol, utilizando cadenas α -insaturadas.....	13
Esquema 14 <i>N</i> -arilación regioselectiva del núcleo indazol.....	13

Esquema 15	Reacción de acilación de Friedel y Craft en posición 3 del anillo indazol.....	14
Esquema 16	Reacción de 3-iodoindazol en distintas proporciones de ácido borónico en condiciones de Suzuki-Miyaura reportado por Collot <i>et al.</i>	15
Esquema 17	Reacciones de acoplamiento cruzado sobre 3-iodoindazol protegido reportadas por Collot <i>et al.</i>	16
Esquema 18	<i>N</i> - y <i>C</i> -arilaciones selectivas llevadas a cabo utilizando 3-iodoindazol en " <i>one pot</i> ".....	17
Esquema 19	Acoplamiento de Suzuki-Miyaura sobre 3-yodo-5-metoxi- <i>N</i> - <i>boc</i> -indazol.....	17
Esquema 20	Funcionalización de la posición C3 de indazoles por litación de acuerdo con Bunnell <i>et al.</i>	18
Esquema 21	Funcionalización de la posición C3 de indazol- <i>N</i> 2-SEM según Luo <i>et al.</i>	19
Esquema 22	Estabilidad del intermediario de transmetalación usando $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ como base sobre indazoles protegidos en <i>N</i> 2 con THP.....	21
Esquema 23	Estudio de ruta sintética para la obtención de <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanoles.....	48
Esquema 24	reacción de <i>N</i> -arilsulfonil- α -bromocetindazoles con arilpiperazinas. A) productos esperados; B) producto obtenidos.....	49
Esquema 25	Análisis retrosintético para la obtención de los compuestos de la Serie I.....	55

Esquema 26	Síntesis de derivados <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanoles...	56
Esquema 27	Análisis retrosintético para obtener los compuestos de la Serie II	58
Esquema 28	Síntesis de derivados <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanos.....	59
Esquema 29	Mecanismo propuesto para la iodación de indazoles en posición 3.....	149
Esquema 30	Procedimiento utilizado para la obtención de 3-iodo-5-aminoindazol (3j).....	150
Esquema 31	Mecanismo propuesto para la protección regioselectiva en <i>N</i> ₁ del núcleo indazol, utilizando Boc y Et ₃ N, catalizado por energía de microondas....	152
Esquema 32	Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento cruzado de 3-iodoindazoles con pinacol vinilboronato, utilizando Pd(PPh ₃) ₄ como catalizador	165
Esquema 33	A) Mecanismo de epoxidación de olefinas con <i>m</i> -CPBA; B) Interacción propuesta entre 3-vinilindazol y <i>m</i> -CPBA.....	168
Esquema 34	A) Mecanismo de epoxidación de olefinas utilizando el sistema H ₂ O ₂ /DCC B) Interacción propuesta entre 3-vinilindazol y peroxiurea.	171
Esquema 35	Ciclo catalítico propuesto por Dong <i>et al.</i> para la epoxidación de olefinas utilizando Mn(II), 2-PyCO ₂ H y PPA.....	176
Esquema 36	Mecanismo propuesto para la epoxidación de olefinas utilizando NBS en medio básico.....	178

Esquema 37	Esquema mecanístico propuesto para la protección en N2 de 3-vinilindazol utilizando DHP y PPTS como catalizador.....	183
Esquema 38	Nueva ruta para la síntesis de derivados de <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanoles y <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanos.....	186
Esquema 39	Mecanismo S _N 2 que da cuenta de la formación de 2-(4-(2-metoxifenilpiperazin-1-il) acetato de metilo.....	189
Esquema 40	Mecanismos de reacción para la obtención de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (15).....	190
Esquema 41	Mecanismo de reacción para la oxidación de Swern.	192
Esquema 42	Mecanismo de oxidación de alcoholes primarios con PCC.....	195
Esquema 43	a) Mecanismo de formación de ésteres sulfónicos a partir de alcoholes y cloruros de sulfonilo, b) Mecanismo general de sustitución nucleofílica sobre ésteres sulfónicos.....	199
Esquema 44	Mecanismo de formación de cetonas a partir de la reacción de Grignard con nitrilos sustituidos.....	203
Esquema 45	Mecanismo de formación de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetonitrilo (17) a partir de bromoacetonitrilo y 2-metoxifenilpiperazina utilizando el procedimiento G.....	204
Esquema 46	. Esquematización para la adición de reactivos organometálicos sobre amidas de Weinreb	213
Esquema 47	Nueva ruta para la síntesis para derivados <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanoles a partir de indazoles desprotegidos.....	221

Esquema 48	Mecanismo de formación de las amidas de Weinreb 22a y 22b	227
Esquema 49	Mecanismo de formación de las cetonas 23a y 23b	228
Esquema 50	A) Mecanismo simplificado para la monobromación y polibromaciones de cetonas en posición alfa. B) Mecanismo simplificado propuesto para la formación del derivado dibromado a partir de 24	233
Esquema 51	Mecanismo de formación de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2- piperazin-etan-1-onas (25a-25c) a partir de 2-bromo- 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il) etan-1-ona (24).....	237
Esquema 52	Mecanismo propuesto para la protección de 1-(1 <i>H</i> - indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas con cloruros de arilsulfonilo comerciales, utilizando un sistema básico compuesto por DMAP y trietilamina.....	239
Esquema 53	Esquema propuesto para la fragmentación de los derivados α -aminocetonas sintetizados, según los antecedentes descritos por Myers <i>et al.</i>	245
Esquema 54	Ruta sintética utilizada para la obtención de los compuestos finales <i>N</i> -arilsulfonilindazoletanoles 27a-27r	249
Esquema 55	Síntesis propuesta para las series I y II a partir de los intermediarios 25a-25c	253

Índice de Tablas

	Página
Tabla 1 Rendimientos utilizando el método C-1 para la reacción de vinilación de tert-butil-3-iodo-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilatos 5 sustituidos.....	154
Tabla 2 Rendimientos utilizando el método C-2 para la reacción de vinilación de los compuestos 3a- 3c	155
Tabla 3 Resultados de la vinilación del sustrato 3a con distintos equivalentes de pinacol vinilboronato.....	156
Tabla 4 Resultados de la vinilación del sustrato 3a con distintos sistemas catalíticos.....	158
Tabla 5 Resultados de la vinilación del sustrato 3a a distintas temperaturas.....	159
Tabla 6 Resultados de la vinilación del sustrato 3a a distintos tiempos de dereacción.....	160
Tabla 7 Vinil indazoles (5a-5j) obtenidos utilizando el procedimiento C-2.....	162
Tabla 8 Resultado de los ensayos de epoxidación de 5a utilizando <i>m</i> -CPBA.....	167
Tabla 9 Intentos de epoxidación de 3-vinilindazol (5a) utilizando el sistema H ₂ O ₂ /DCC	170
Tabla 10 Ejemplos de epoxidación de olefinas que poseen átomos de nitrógeno básicos por medio de la utilización del sistema oxidante Mn(CF ₃ SO ₃) ₂ /2-PyCO ₂ H-PPA.....	173
Tabla 11 Resultados de los ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando el sistema oxidante Mn(CF ₃ SO ₃) ₂ /2-PyCO ₂ H/ <i>m</i> -CPBA	174

Tabla 12	Resultados de los ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando el sistema NBS/NaOH.....	179
Tabla 13	Protección regioselectiva de indazoles-5-sustituidos utilizando DHP y un catalizador ácido.....	182
Tabla 14	Resultados de la reacción de hidroaminación sobre 3-vinilindazol.....	184
Tabla 15	Rendimientos reportados vs obtenidos utilizando el método de protección regioselectiva de Slade et al.....	188
Tabla 16	Resultados para los ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando el sistema yodo hipervalente/TEMPO.....	195
Tabla 17	Resultados de la oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando PCC.....	197
Tabla 18	Resultados de los ensayos de mesilación y tosilación del sustrato 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (15).....	200
Tabla 19	Resultados de los ensayos de acoplamiento entre 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)acetonitrilo (17) e indazo-3-metalado.	206
Tabla 20	Resultados de los ensayos de acoplamiento entre 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (17) activado con AlCl ₃ e indazol-3-metalado.....	209
Tabla 21	Resultados de los ensayos de acoplamiento entre 2-bromo- <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilacetamida (19) e indazol-3-metalado.....	215

Tabla 22	Resultados de la reacción de acoplamiento entre <i>N</i> -metoxi-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)- <i>N</i> -metilacetamida (20) e indazol-3-metalado.....	216
Tabla 23	Resultados de la α -bromación de 23a utilizando CuBr ₂	231
Tabla 24	Resultados de la protección de 1-(1 <i>H</i> -indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas con cloruros de arilsulfonilo comerciales, utilizando un sistema básico compuesto por DMAP y trietilamina.....	240
Tabla 25	Resultados de la reacción de protección y reducción en <i>one-pot</i> de las cetonas 25a-25c	247

RESUMEN

El anillo indazol (benzopirazol) es una unidad diazoaromática de alta polaridad, el que presenta una escasa presencia tanto en la naturaleza como en la química medicinal. En comparación a sus bioisómeros indol y benzoimidazol, los cuales han sido ampliamente estudiados, existe limitada literatura que de cuenta de la química y de las aplicaciones del anillo indazol. Sin embargo, los estudios realizados a la fecha indican que los compuestos derivados de este núcleo presentan diversas aplicaciones biológicas, entre las que se incluyen tratamiento de la depresión e inflamaciones, actividad analgésica, antipirética y antitumoral, así como aplicaciones prácticas como la generación de ligandos organometálicos. Debido a estas propiedades y a su escasa accesibilidad sintética, en las últimas dos décadas se ha puesto énfasis en el desarrollo de nuevas rutas de síntesis que permitan la obtención y funcionalización del anillo de indazol. Hasta la fecha, se ha reportado una pequeña gama de estrategias sintéticas, basadas principalmente en la utilización de hidrazinas sustituidas y sales de diazonio, sin embargo, estas aproximaciones aun presentan limitantes y dificultades para la funcionalización del anillo indazol.

Por otro lado, en el marco del receptor de serotonina 5-HT₆, se ha demostrado que ligandos antagonistas de este receptor pueden actuar como potenciales drogas útiles en patologías relacionadas con el aprendizaje y memoria como son la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, así como también ligandos antagonistas del receptor 5-HT₆ han sido vinculados con la generación de fármacos para el tratamiento de la obesidad.

En esta investigación, se presentan diversas aproximaciones, por medio de novedosas rutas sintéticas, para la obtención la familia de compuestos: *N*-arilsulfonilindazoletanoles, los cuales se espera que presenten actividad antagonista frente al receptor de serotonina 5-HT₆.

ABSTRACT

The indazole heterocycle (benzopirazole) is a diazoaromatic ring of high polarity, and very rare to find both in nature and in medicinal chemistry field. Compared to its bioisosteres indole and benzimidazole, which have been extensively studied, the amount of literature related to the indazole chemistry and applications is limited. However, the studies done indicate that the compounds derived from this important moiety have several biological applications, which includes the treatment of depression, inflammation and analgesic, antipyretic and antitumoral activity, as well as the practical applications like the production of organometallic ligands. Because of these properties and its limited synthetic accessibility, in the last two years there has been an increase interest in the development of new synthetic routes that would allow the synthesis and functionalization of the indazole ring. Currently, some synthetic strategies have been reported, mainly based on the utilization of substituted hydrazines and diazonium salts, however, these approaches still present some limitations and drawbacks for the functionalization of the indazole ring.

Regarding the 5-HT₆ serotonin receptor, it has been proven that antagonists ligands that bind to it could act as potential pharmacological agents in pathologies related to learning and memory such as Alzheimer and Parkinson's diseases, as well as other antagonists ligands have been linked to the generation of pharmacological agents for the treatment of obesity.

The synthetic approaches shown in this thesis work have been developed through novel synthetic routes, in order to obtain a family of compounds: *N*-arylsulfonylindazolethanoles, which are expected to have an antagonist activity over the 5-HT₆ serotonin receptor.

Capítulo I

1.1 Introducción

1.1.1 EL NÚCLEO DE INDAZOL Y SU PRESENCIA EN LA NATURALEZA

El núcleo de indazol (benzopirazol) es un anillo diazoheterocíclico de alta polaridad y particulares características electrónicas derivadas de su forma molecular y distribución electroestática¹. Esta unidad corresponde a la forma 2-azabioisostérica del ampliamente estudiado núcleo indol, presentando similitudes importantes desde el punto de vista estructural, pero notables diferencias de reactividad. En comparación a otros azaheterociclos, el núcleo de indazol presenta una gran accesibilidad sintética para ser funcionalizado en N₁ y N₂^{2,3}, debido a la aumentada acidez provocada por el sistema N-N adyacente. Sin embargo, debido a esta característica, este núcleo presenta limitaciones para ser funcionalizado en la posición 3 por medio de reacciones de acilación⁴. Además, el núcleo indazólico presenta una especial sensibilidad a las condiciones fuertemente ácidas o básicas, presentando tres posibles formas tautoméricas¹ representadas en la figura 1. Estas características vuelven la química del sistema indazol un blanco atractivo, debido a que, por su limitada accesibilidad, éste es probablemente uno de los heterociclos menos estudiados en el marco de la química sintética y química medicinal, en contraste con sus bioisómeros indol⁵ y benzoimidazol⁶, de los cuales existe abundante literatura.

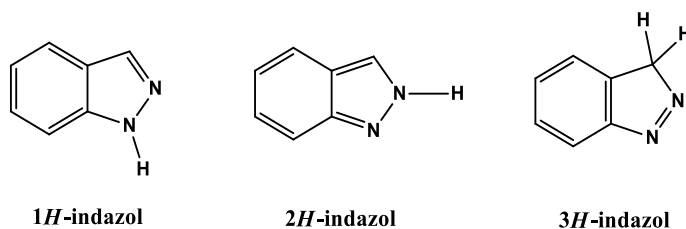


Figura 1. Formas tautoméricas del núcleo indazol

La poca información que se posee con respecto al núcleo indazólico y las escasas rutas sintéticas que existen para su obtención y funcionalización, están directamente relacionadas con la escasa presencia de este núcleo en la naturaleza, siendo, por ende, el indazol un heterociclo muy raro de encontrar en productos de origen natural¹. Hasta la fecha, sólo tres productos naturales que poseen este núcleo han sido aislados: nigelicina, nigeplanina y nigelidina¹ (Figura 2).

Debido a las razones anteriormente expuestas, en los últimos 20 años se ha puesto especial énfasis en el desarrollo de nuevas rutas sintéticas que permitan la preparación y funcionalización del anillo indazol. El desarrollo de síntesis más expeditas y eficientes es de gran interés desde el punto de vista académico como industrial, ya que se espera que moléculas que deriven de este núcleo posean atractivas propiedades medicinales y prácticas.

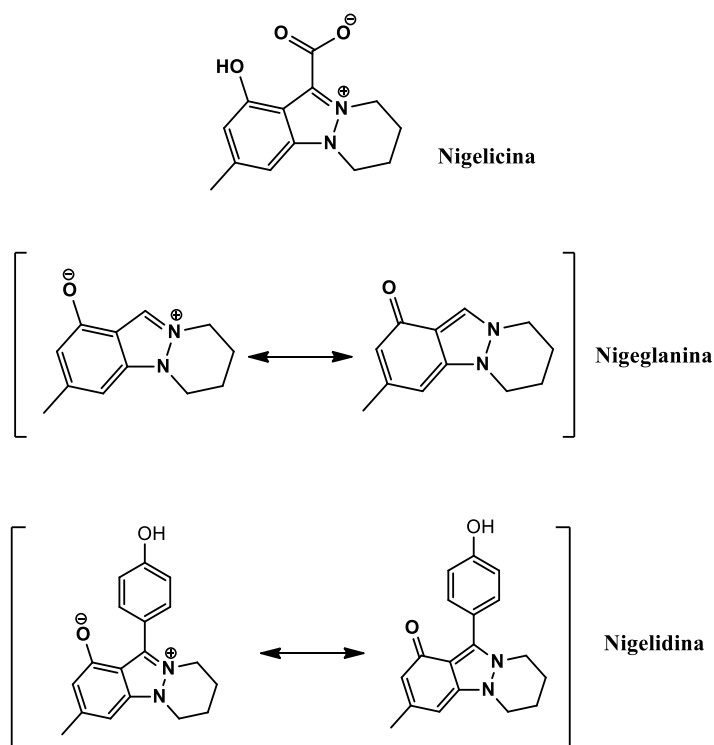


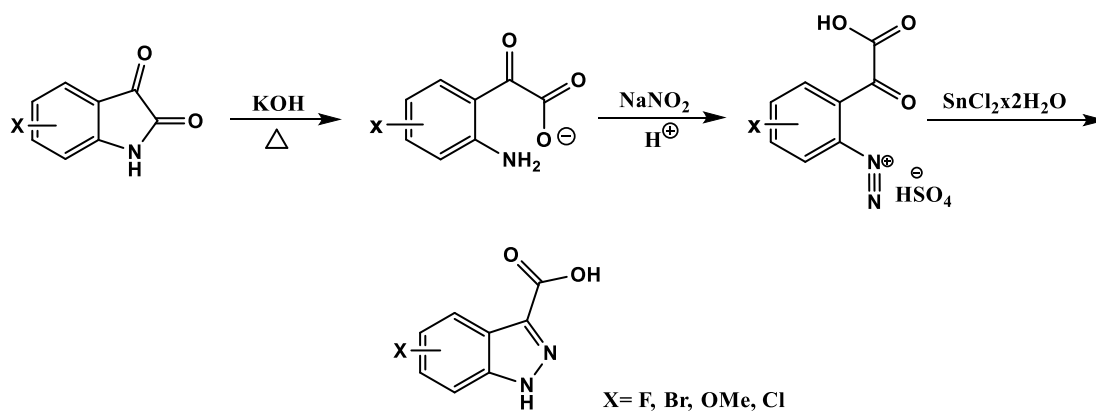
Figura 2. Moléculas de fuentes naturales aisladas que poseen el núcleo de indazol¹.

1.1.2 PRINCIPALES MÉTODOS DE SÍNTESIS DEL NÚCLEO INDAZOL

1.1.2.1 Síntesis clásicas

1.1.2.1.1 Síntesis a partir de isatinas

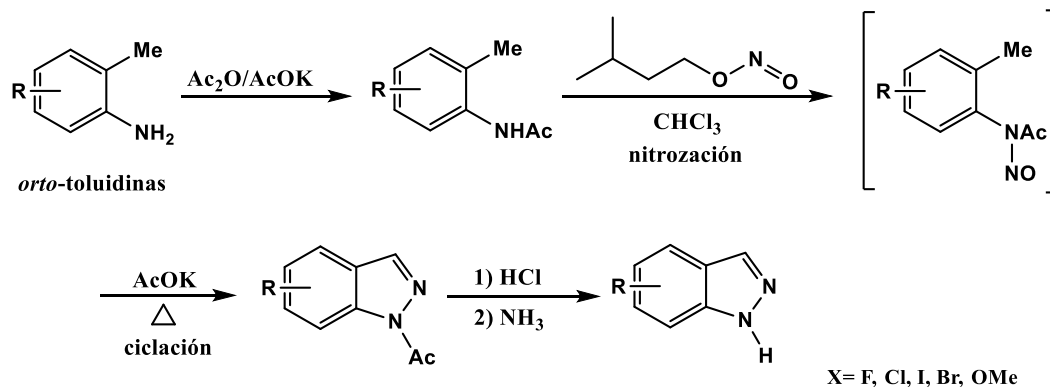
Uno de los métodos de síntesis más antiguos reportados y la estrategia mayormente utilizada para la síntesis de indazoles sustituidos en la posición 3, es a partir de la hidrólisis y ciclación subsecuente de isatinas sustituidas para obtener los ácidos indazol-3-carboxílicos correspondientes^{1,7-9}. Esta ruta sintética tiene como paso clave la formación de una sal de diazonio la cual es reducida *in situ*, a una hidrazina que reacciona con el grupo carbonilo cetónico dando origen al sistema de indazol¹⁰ (Esquema 1). Los ácidos indazol-3-carboxílicos presentan gran utilidad desde el punto de vista sintético, ya que el grupo carboxílico se puede convertir en derivados o alargar la cadena mediante ataques nucleofílicos^{9,11}



Esquema 1. Síntesis de ácidos-3-indazolcarboxílicos a partir de isatinas sustituidas

1.1.2.1.2 Síntesis de Jacobsen

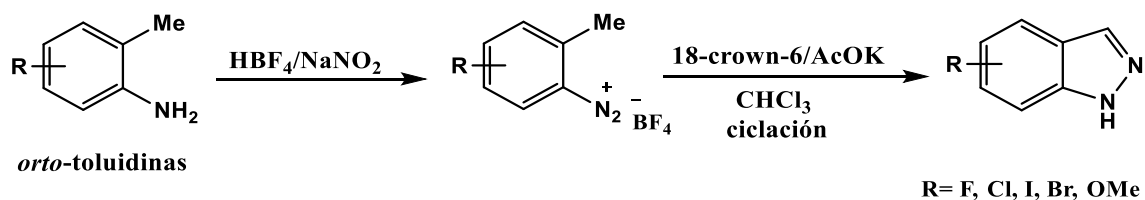
La síntesis de Jacobsen (Esquema 2) implica la acetilación seguida de nitrosación de *orto*-toluidinas y finalmente la ciclación del intermediario nitrosilado obtenido. La desprotección de la amida da acceso a diversos derivados de indazol sustituidos o no sustituidos en su anillo benceno.^{12,13}



Esquema 2. Síntesis de Jacobsen para indazoles.

1.1.2.1.3 Diazotación de *orto*-toluidinas

Este método ofrece un acceso general y simple al núcleo del indazol (Esquema 3), el cuál ocurre a través de una diazotación de *orto*-toluidinas, seguida de una ciclación en medio básico y en condiciones de transferencia de fase usando éter 18-corona-6. Este éter cíclico, debido a su gran afinidad por los iones de potasio que puede atrapar en su cavidad (Figura 3), permite al mismo tiempo solubilizar acetato de potasio en cloroformo, así como también un incremento de su carácter básico, lo que favorece la extracción de los protones metálicos necesarios para la ciclación.^{14,15}



Esquema 3. Diazotación de *orto*-toluidinas y subsiguiente ciclación de las sales de diazonio obtenidas.

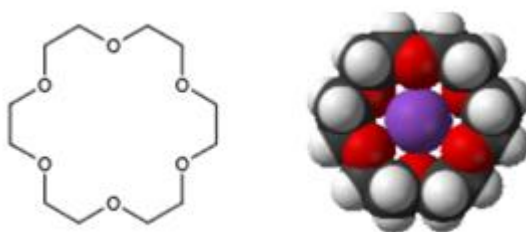
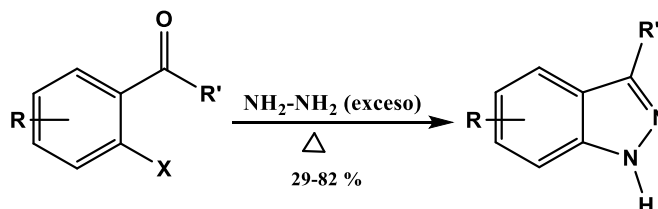


Figura 3. 18-crown-6 libre / 18-crown-6 cuando atrapa un ión de potasio.

1.1.2.2 Avances recientes

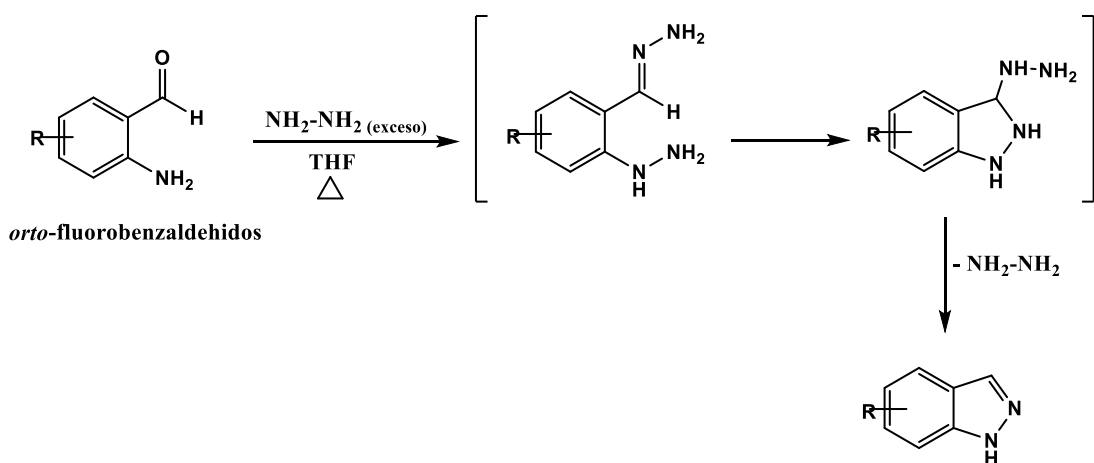
1.1.2.2.1 Condensación de hidrazina y derivados carbonílicos

Esta es la optimización de métodos anteriores que implica el ataque de hidrazina a diversos derivados de fenilcarbonilo que posean un buen grupo abandonante en posición *orto*¹. (Esquema 4). Inicialmente se forma la hidrazona correspondiente la que experimenta una sustitución nucleofílica intramolecular.

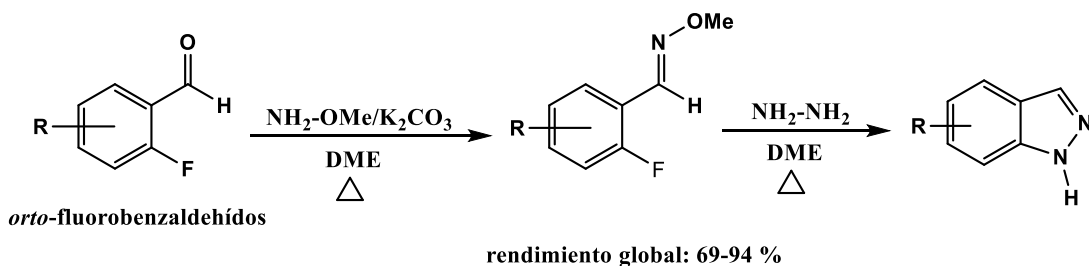


Esquema 4. Condensación entre hidrazinas y derivados de carbonilo.

Esta reacción se ve favorecida en *orto*-fluorobenzaldehídos (Esquema 5), en presencia de un exceso de hidrazina utilizada como codisolvente con THF o DME. Sin embargo, en estas condiciones también puede ocurrir una reducción de Wolf-Kishner a veces puede interactuar con el grupo carbonilo de la función aldehído, formándose el derivado de *orto*-fluorotolueno correspondiente. Para eliminar esta reacción no deseada, se pueden usar los análogos de *O*-metiloxima derivados a partir de los *orto*-fluorobenzaldehídos anteriores¹⁶ (Esquema 6). Corregir en esquema 5 la estructura del *orto*-fluorobenzaldehído



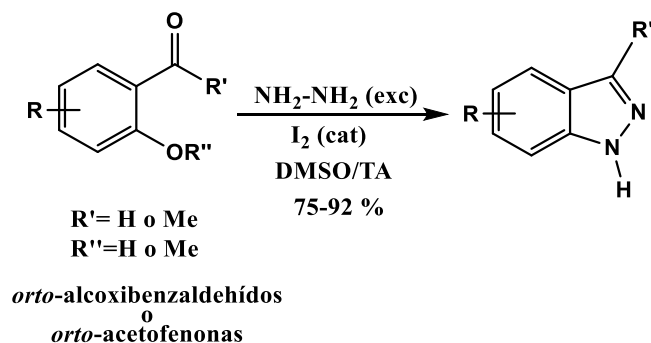
Esquema 5. Síntesis de indazoles a partir de *o*-fluorobenzaldehídos.



Esquema 6. Síntesis alternativa a partir de *orto*-fluoro benzaldehídos.

Otro método es la condensación con hidrazina utilizando diferentes *orto*-

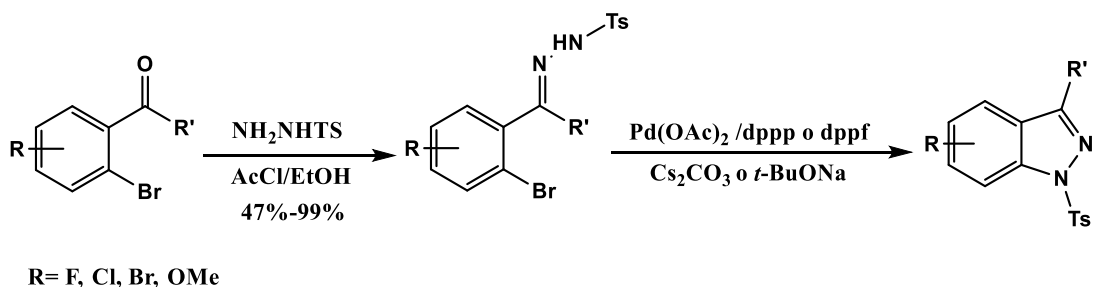
alcoxibenzaldehídos o las acetofenonas correspondientes en presencia de iodo molecular¹⁷. Este último, funciona como un excelente catalizador por su capacidad de actuar como ácido de Lewis, además de su bajo costo.



Esquema 7. Síntesis de indazoles catalizada por iodo molecular.

1.1.2.2.2 Síntesis de indazoles metalo-catalizada

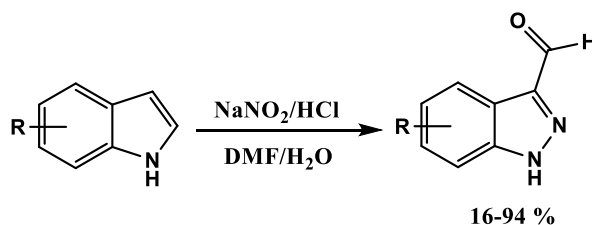
Dado el importante desarrollo reciente de las técnicas de acoplamiento C-N utilizando catalizadores metálicos, han surgido varios métodos nuevos de síntesis de indazol y en particular, la ciclación intramolecular paladio-catalizada de hidrazonas derivadas de compuestos *orto*-bromofenilcarbonilo (Esquema 8)^{18,19}. Nótese que este ejemplo puede ser aplicado a la síntesis de nigellicina.



Esquema 8. Ciclación intramolecular catalizada por paladio de hidrazonas derivadas de *orto*-bromo fenilcarbonilo.

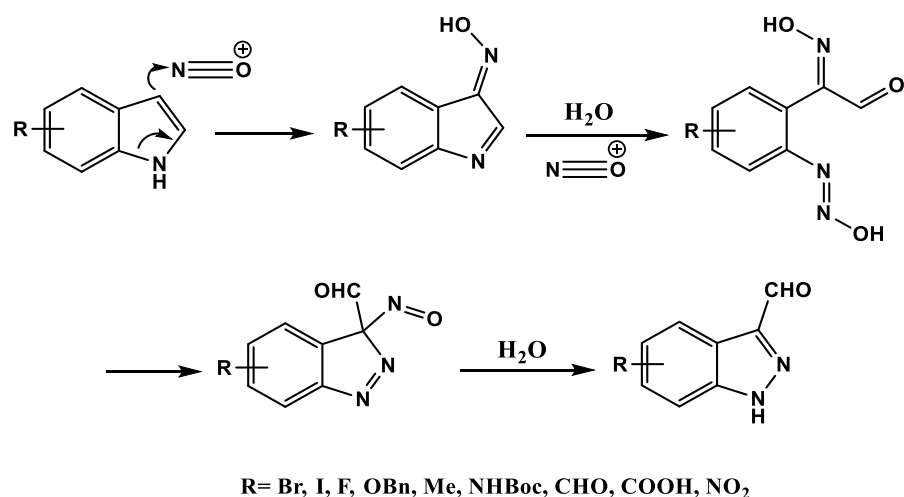
1.1.2.2.3 Síntesis de indazoles 3-carboxaldehídos a partir de la nitrosación de indoles

Uno de los métodos de síntesis de indazoles más novedosos y actuales es el publicado en el año 2018 por Chevallier *et al.*²⁰. Éste consiste en la transformación de diferentes indoles sustituidos en posiciones 5, 6 y 7 por medio de la utilización de nitrito de sodio en medio ácido, con agua y DMF como solvente (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de indazole-3-carboxaldehidos a partir de la nitrosación de indoles.

En una primera etapa, ocurre la nitrosación del átomo de carbono 3 del anillo indol para generar la respectiva oxima, la cual modifica la reactividad del anillo indólico. Esto hace posible el ataque de una molécula de agua en la posición 2, abriendo de esta forma el anillo, y permitiendo la nitrosación del átomo de nitrógeno. Esto lleva finalmente a la regeneración de la aromaticidad en el paso siguiente para dar origen a los indazoles 3-carboxialdehídos respectivos (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo para la síntesis de indazoles 3-carboxialdehídos a partir de la nitrosación de indoles.

Este método presenta numerosas ventajas, ya que permite emular los aldehídos en posición 3 que se obtendrían al utilizar directamente la reacción de Vilsmeier–Haack, la cual es inefectiva sobre indazoles. De esta forma, los aldehídos obtenidos, por su elevada electrofília, pueden ser sometidos a distintas transformaciones, abriendo una puerta a nuevas estrategias para la síntesis de indazoles substituidos más complejos. Los autores muestran, además, que esta reacción es reproducible sobre una gran cantidad de indoles substituidos con rendimientos que van de moderados a excelentes (Figura 4)²⁰. Este último factor cobra importancia, no sólo del punto de vista sintético, si no también, del punto de vista económico, ya que los indoles substituidos tienen un costo en el mercado mucho menor que sus análogos indazólicos.

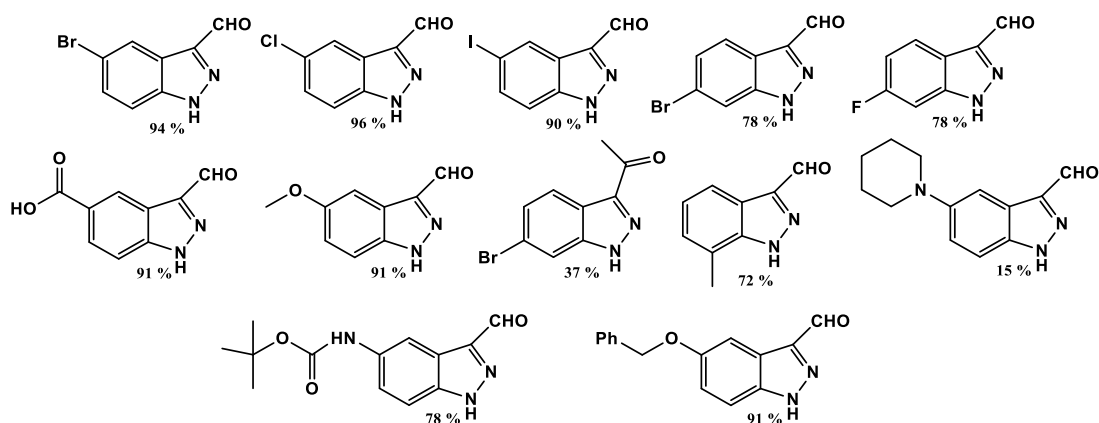


Figura 4. Distintos productos indazolicos sustituidos y sus respectivos rendimientos, obtenidos por medio de la reacción de nitrosación de indoles reportada por Chevallier *et al.*

1.1.3 EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL NÚCLEO INDAZOL

A pesar del creciente interés en el núcleo de indazol y la proliferación de nuevos métodos para su síntesis, su propia reactividad química sigue estando poco estudiada.

Hay que tener en cuenta en primer lugar, que el indazol presenta un carácter anfótero ya que uno de sus átomos de nitrógenos tiene propiedades ácidas y básicas. Sin embargo, los pares de electrones de los átomos de nitrógeno intervienen en la aromaticidad, por lo tanto, el indazol se comportará más como un ácido que como una base. En comparación con el pirazol y el indol (Figura 5), el indazol parece ser más ácido que pirazol²¹ y menos nucleofílico que el indol en su posición 3²².

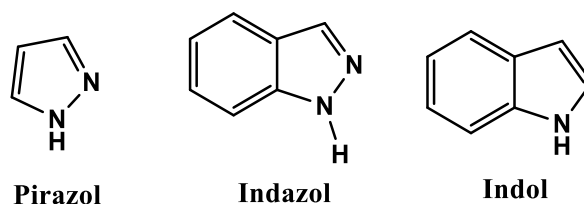
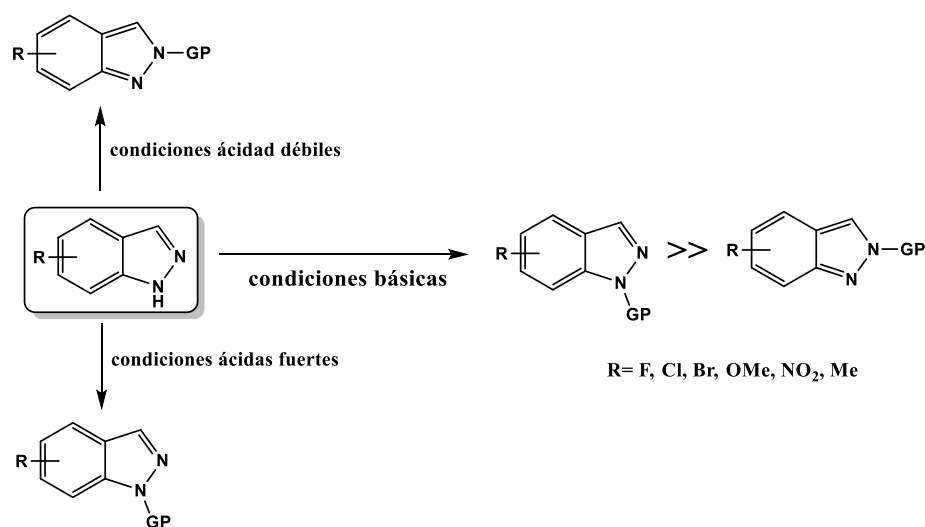


Figura 5. Serie heterocíclica estructuralmente relacionada, compuesta por pirazol, indazol e indol.

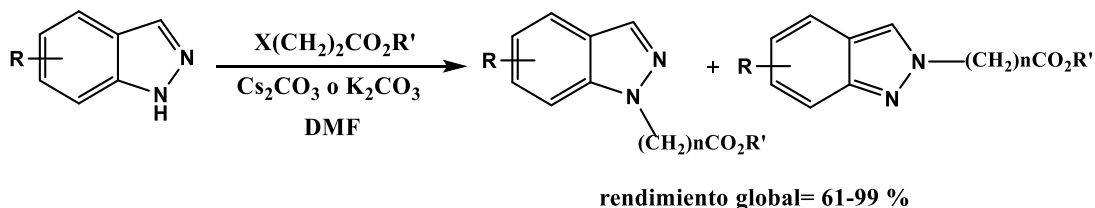
1.1.3.1 Comparación de la reactividad de los átomos de nitrógeno en posición 1 y 2

La mayoría de las veces, la implementación de reacciones sobre el núcleo de indazol requiere protección previa de su función NH. Entre los grupos protectores (GP) más utilizados, se pueden mencionar el grupo acetilo (Ac), Boc (tert-butiloxycarbonil), bencilo (Bn), SEM (2-trimetilsilanyloxtometilo), PMB (*para*-metoxibencilo), MOM y MEM (metoxietilo y β -metoxietoxietilo; respectivamente), pero también, más recientemente, THP (tetrahidropiran-2-il). Pese a la variedad de grupos protectores, regioselectividad para la protección ya sea en N1 o N2, a menudo parece bastante difícil de obtener. De hecho, el regioisómero N2 corresponde al producto cinético, que se forma más rápidamente mientras que el regioisómero N1 es el compuesto más estable, producto termodinámico. Se obtiene así en general, una mezcla a favor del indazol protegido en N1 cuando se opera en condiciones básicas, siendo el tautómero 1H el producto mayoritario. En términos generales, cuando las condiciones básicas o ácidas utilizadas son drásticas, el regioisómero N1 es aún más favorecido. Sin embargo, Slade *et al.* desarrollaron un método de protección en condiciones ácidas leves, el cual proporciona únicamente el isómero N2 (Esquema 11)³



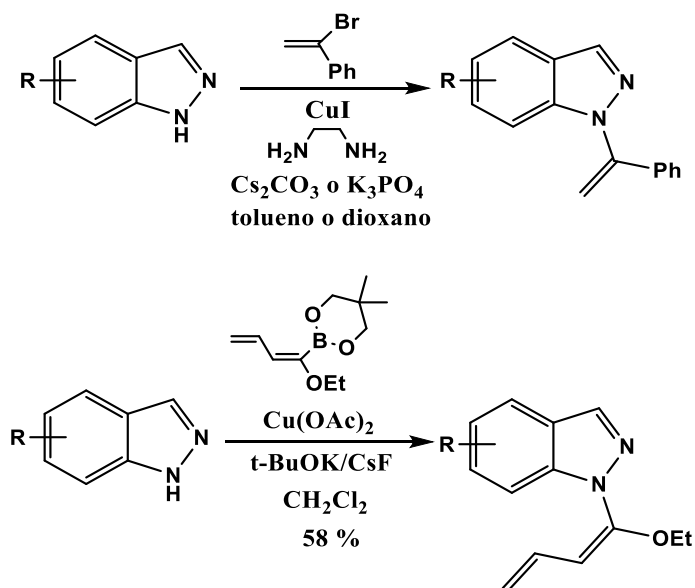
Esquema 11. Regioselectividad de la protección del núcleo indazol

A lo largo de los años, se han ensayado variadas *N*-alquilaciones sobre el anillo indazol las cuales han alcanzado distintos grados de regioselectividad (Esquema 12). Estos resultados han permitido dilucidar que además de los efectos estéricos y los relacionados con el entorno ácido, básico y utilización de solventes, el uso de agentes alquilantes que poseen un grupo electro-atractor favorece la sustitución en la posición 1.²³ Sin embargo, la longitud de la cadena alquílica y por lo tanto la distancia del fragmento en relación con el sitio de fijación, también es algo que se debe tener en cuenta a la hora de predecir la regioselectividad en reacciones de *N*-alquilación sobre indazoles.²⁴



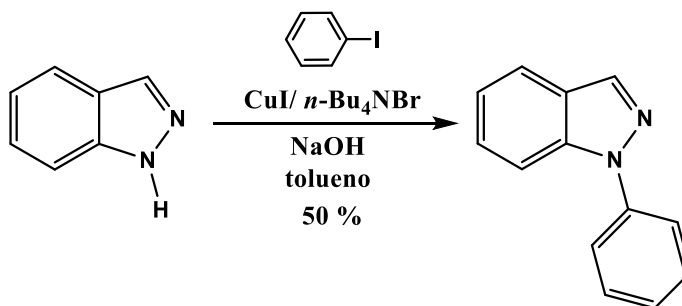
Esquema 12. *N*-alquilación de indazoles.

Luego, se identifican varios métodos exclusivamente para la funcionalización en posición 1 por medio de cadenas α -insaturadas (Esquema 13). Dichos métodos implican acoplamientos C-N metalo-catalizados, utilizando compuestos halogenados o ésteres borónicos²⁵.



Esquema 13. Funcionalización regioselectiva en N1 del indazol, utilizando cadenas α -insaturadas.

Complementariamente, Chang *et al.* han reportado una *N*-arilación especial para indazol (Esquema 14) catalizada por cobre, sin la adición de ningún ligando.²⁶

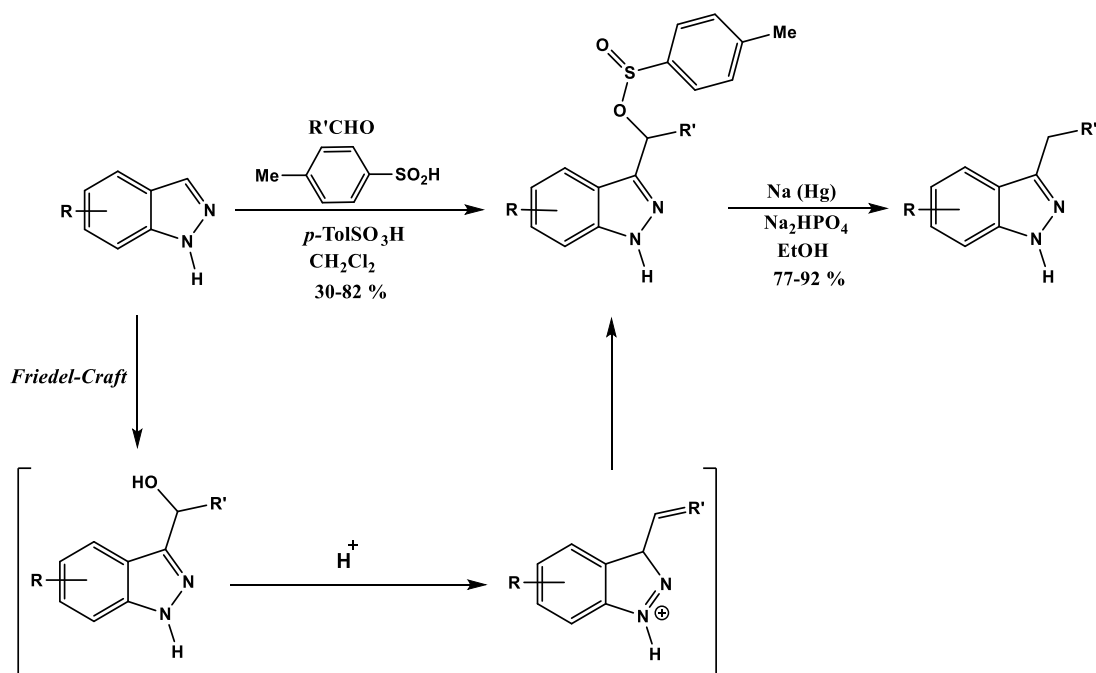


Esquema 14. *N*-arilación regioselectiva del núcleo indazol

1.1.3.2 Reactividad de la posición 3

1.1.3.2.1 Acilación en posición 3

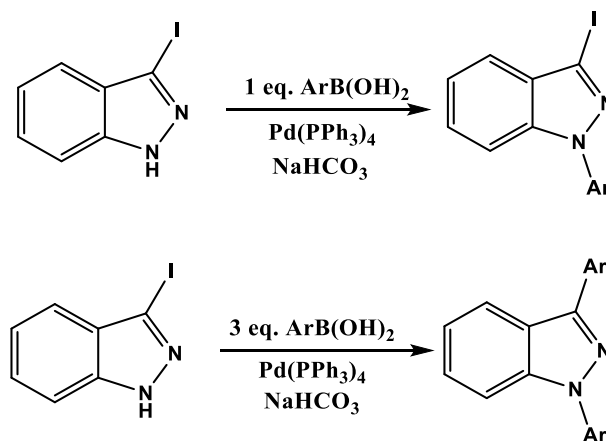
Campetella *et al.* han desarrollado con éxito la primera reacción de Friedel y Crafts conocida hasta ahora para la posición 3 de indazol (Esquema 15). Éste es un proceso muy especial basado en la alta estabilidad termodinámica de los derivados de indazol que permiten formar un derivado de alquil α -*para*-tolilsulfonato en posición 3, el cual finalmente permite obtener 3-alquilindazoles después de un proceso de reducción ²².



Esquema 15. Reacción de acilación de Friedel y Craft en posición 3 del anillo indazol.

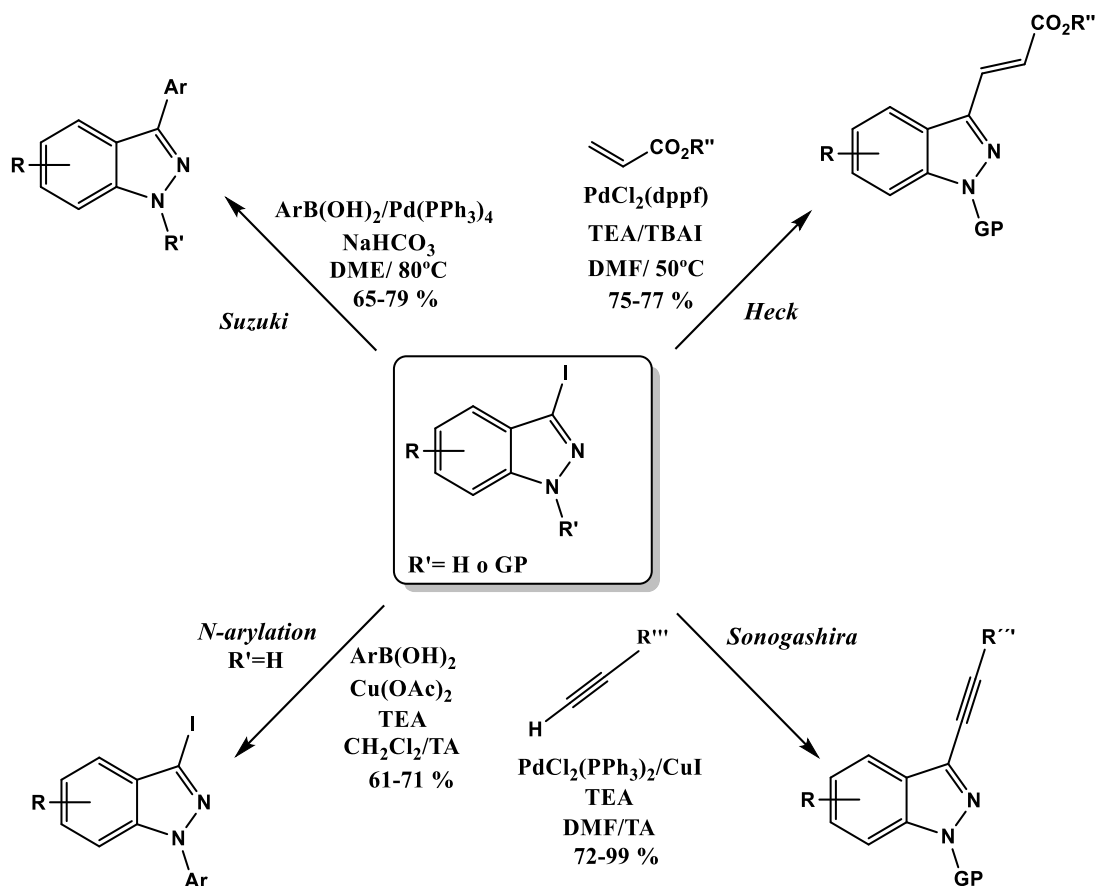
1.1.3.2.2 Reacciones de acoplamiento cruzado C-C metalo-catalizadas

En la actualidad, Collot *et al.* han puesto especial énfasis en el estudio de reacciones de acoplamiento cruzado sobre el anillo indazol, aprovechando las excepcionales condiciones y resultados que éstas otorgan, y que las sitúan actualmente como la forma más eficaz de generar enlaces C-C²⁷. Para ello, se ha utilizado el fácilmente accesible 3-iodoindazol como sustrato de partida. En un comienzo, se demostró que la reacción de 3-iodoindazol con compuestos organometálicos, catalizada por metales de transición, permite la formación de enlaces C-N²⁸⁻³⁰, mientras que un exceso de ácido borónico produce tanto el acoplamiento C-N como el acoplamiento C-C²⁸ (Esquema 16).



Esquema 16. Reacción de 3-iodoindazol en distintas proporciones de ácido borónico en condiciones de Suzuki-Miyaura reportado por Collot *et al.*

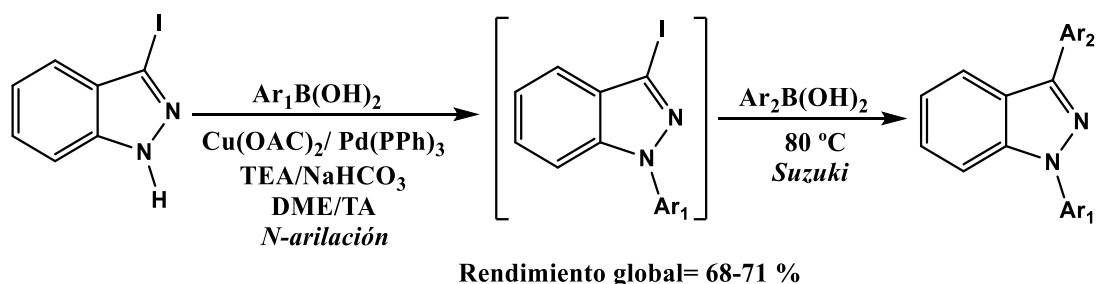
Una investigación más acabada de las reacciones de acoplamiento cruzado sobre 3-iodoindazol, determinó que se podía lograr quimioselectividad hacia el carbono 3 del anillo indazólico, protegiendo la posición N1²⁸⁻³⁰. De esta forma, se obtuvo el acoplamiento cruzado en posición 3 utilizando distintos agentes acoplantes en condiciones de Suzuki³⁰, Heck²⁹, Sonogashira³¹ y Stille³² (Esquema 17).



Esquema 17. Reacciones de acoplamiento cruzado sobre 3-iodoindazol protegido reportadas por Collot *et al.*

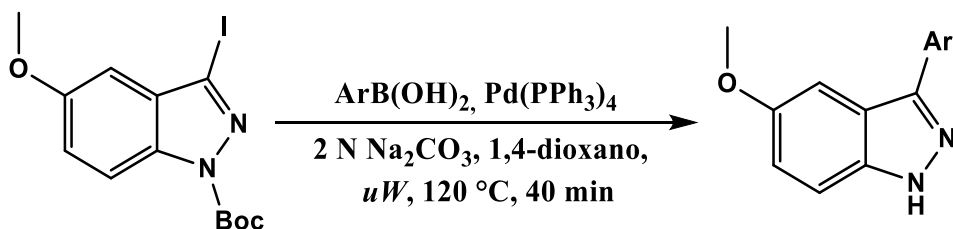
El acoplamiento de Suzuki sobre 3-iodoindazoles reportado por Collot *et al.* podría generalizarse a varios ácidos arilborónicos³⁰ e incluso puede ser asociado en un procedimiento de "*one pot*" a una *N*-arilación regioselectiva en la posición 1, seguido de una segunda arilación regioselectiva en posición 3 (Esquema 18). Este procedimiento de *one-pot* se lleva a cabo en un primer paso a temperatura ambiente, seguido de una arilación en C en la posición 3 realizada en caliente y con otro ácido arilborónico, introducido por segunda vez

en un medio que ya contenía el catalizador y la base necesaria para el acoplamiento de Suzuki.²⁸



Esquema 18. *N*- y *C*-arilaciones selectivas llevadas a cabo utilizando 3-iodoindazol en "one pot".

Dentro del muy acotado estudio y desarrollo de reacciones de acoplamiento cruzado en posición 3 para el núcleo indazol, destaca el trabajo realizado por Salovich *et al.*³³, el cual reporta tanto el acoplamiento cruzado de grupos arilo en posición 3 sobre 3-yodo-5-metoxi-*N*-bocindazol, como la remoción del grupo protector Boc en un solo paso con excelentes rendimientos. Para esto se utilizan las condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura y radiación de microondas como fuente energética (Esquema 19).

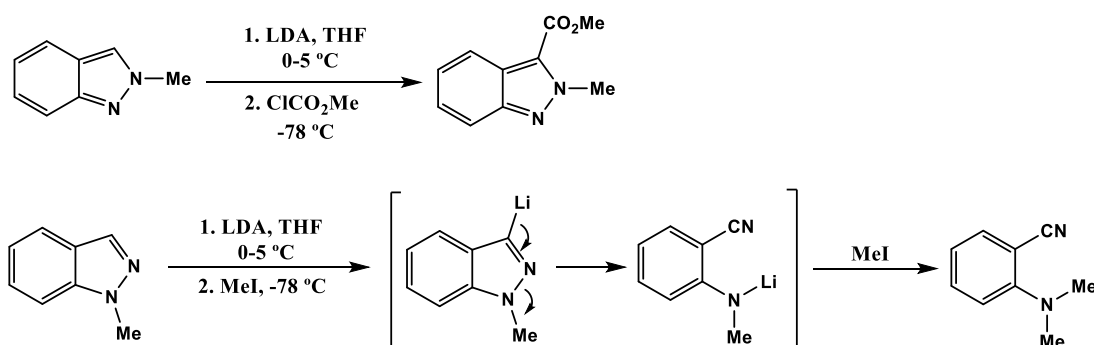


Esquema 19. Acoplamiento de Suzuki-Miyaura sobre 3-yodo-5-metoxi-*N*-boc-indazol.

1.1.3.2.3 Funcionalización de la posición 3 por medio de metalación con LDA y *n*-BuLi

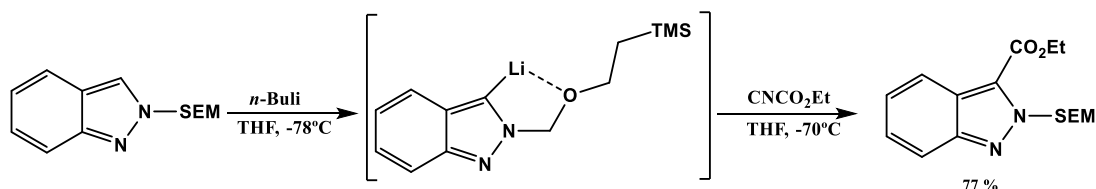
En vista del creciente interés por contar con una funcionalización más rápida y efectiva del núcleo indazol en posición 3, se han estudiado reacciones de metalación a través de reactivos organometálicos seguidos de la reacción de los intermediarios formados con diferentes electrófilos ^{34,35}.

En el año 2006, Bunnell *et al.* realizaron la litiación de 2-metilindazol en presencia de diisopropilamida de litio (LDA), seguido de la reacción con cloroformiato de metilo utilizado como electrófilo, para generar el éster correspondiente. El isómero 1-metilindazol, mientras tanto, se sometió a la apertura del ciclo y condujo a la formación de *orto*-(*N,N*-dimetil) aminobenzonitrilo después de la alquilación *in-situ* con yodometano (Esquema 20) ³⁶. De hecho, el intermedio organolitado formado es altamente inestable y podría someterse a la eliminación de Kemp ³⁷ concurrentemente con la escisión del enlace N-N para conducir al intermediario 2-litioamidobenzonitrilo. Este último, reaccionaría con yodometano para proporcionar el compuesto observado 2-(dimetilamino)-benzonitrilo.



Esquema 20. Funcionalización de la posición C3 de indazoles por litiación de acuerdo con Bunnell *et al.*

En el mismo año, un proceso de litación de la posición C3 del anillo indazol protegido en N2 por el grupo 2-trimetilsilaniletoximetilo (SEM) fue propuesto por el equipo de Luo.³⁸ Este grupo protector contribuye a dirigir selectivamente la metalación en C3 y permite que el intermedio organolitado que se genera en presencia de *n*-BuLi, reaccione con diversos electrófilos para proporcionar C3-indazoles diversamente sustituidos, incluido el éster etílico en posición 3 (Esquema 21).



Esquema 21. Funcionalización de la posición C3 de indazol-N2-SEM según Luo *et al.*

A pesar de una implementación bastante simple y los buenos rendimientos mencionados para este tipo de reacciones, la fuerte reactividad de las bases de alquil-litio limita su aplicación a indazoles sustituidos con grupos funcionales sensibles a condiciones básicas.

1.1.3.2.4 Funcionalización de la posición C3 de indazoles vía metalación por amidas derivadas de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

En la actualidad, es de gran interés sintético la utilización de bases del tipo 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilamidas (TMP) de diferentes metales (Figura 6) las cuales han sido ampliamente estudiadas por el equipo de Knochel.³⁹ Su estructura impedida y no nucleofílica, permite una amplia quimioselectividad y, como tal, una amplia gama de aplicaciones para un gran número de sustratos

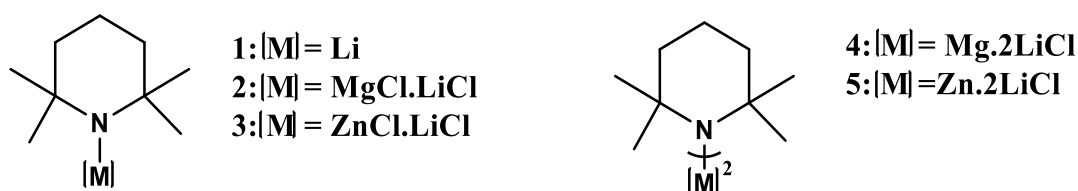


Figura 6. LiTMP y las principales amidas de TMP estudiadas por Knochel *et al.*

Usando TMP_2Zn como base, Knochel pudo desprotonar selectivamente en la posición 3 indazoles *N*-protegidos diversamente sustituidos.

Los intermedios organozinc obtenidos se transmetalaban adicionalmente con paladio y se usaron en una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi o con electrófilos como cloruros de acilo o bromuros de alilo para dar 3-arilatos, acilados o indazoles alquilados, respectivamente (Figura 7).⁴⁰

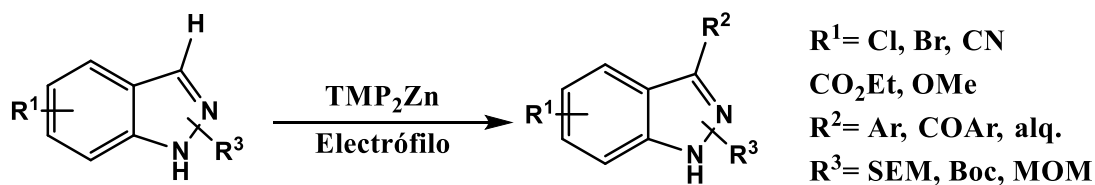
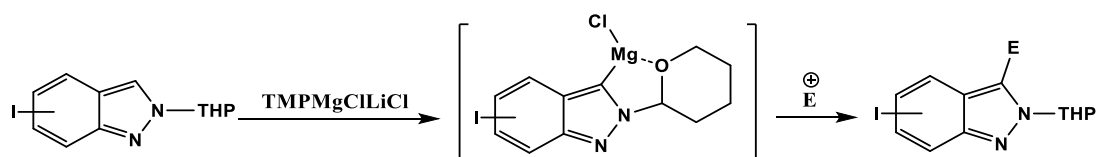


Figura 7. Reacción de metalación en posición 3 utilizando TMP_2Zn descrita por Knochel *et al.*⁴⁰

Bajo el marco de este estudio, e intentando aumentar el alcance de las reacciones de metalación, Lam *et al.* estudiaron la utilización de TMPMgCl.LiCl como base para la respectiva metalación en la posición 3 del núcleo indazólico y su posterior tratamiento con sustratos electrofílicos. El estudio de este grupo de investigación, mostró que cuando se hacen reaccionar indazoles protegidos en N1 por THP, la reacción con TMPMgCl.LiCl y posterior adición de sustrato electrofílico, sólo otorgó productos de

descomposición. Sin embargo, cuando se intentó la reacción utilizando indazoles protegidos en N2 con THP, fue posible la metalación y posterior adición nucleofílica⁴¹. La explicación acerca de la diferencia de reactividad entre los isómeros indazólicos protegidos en N1 y N2 respectivamente, fue dada por la interacción del átomo de oxígeno del THP unido a N2 con el átomo de magnesio otorgado por la base, obteniéndose de esta forma, un intermediario más estabilizado dentro de las condiciones de reacción (Esquema 22).⁴²



Esquema 22. Estabilidad del intermediario de transmetalación usando $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ como base sobre indazoles protegidos en N2 con THP.

Teniendo en cuenta estas particularidades, Lam *et al.* desarrollaron un método general, único y altamente reproducible, para la funcionalización en la posición 3 del núcleo indazol, en donde 4, 5, 6 y 7 iodoindazoles protegidos en N2 por THP se hicieron reaccionar con $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ y en un segundo paso con distintos electrófilos, obteniendo una amplia diversidad molecular. Cabe destacar, que para algunos casos, las condiciones de reacción provocaron la desprotección de la fracción THP (Figura 8).^{41,42}

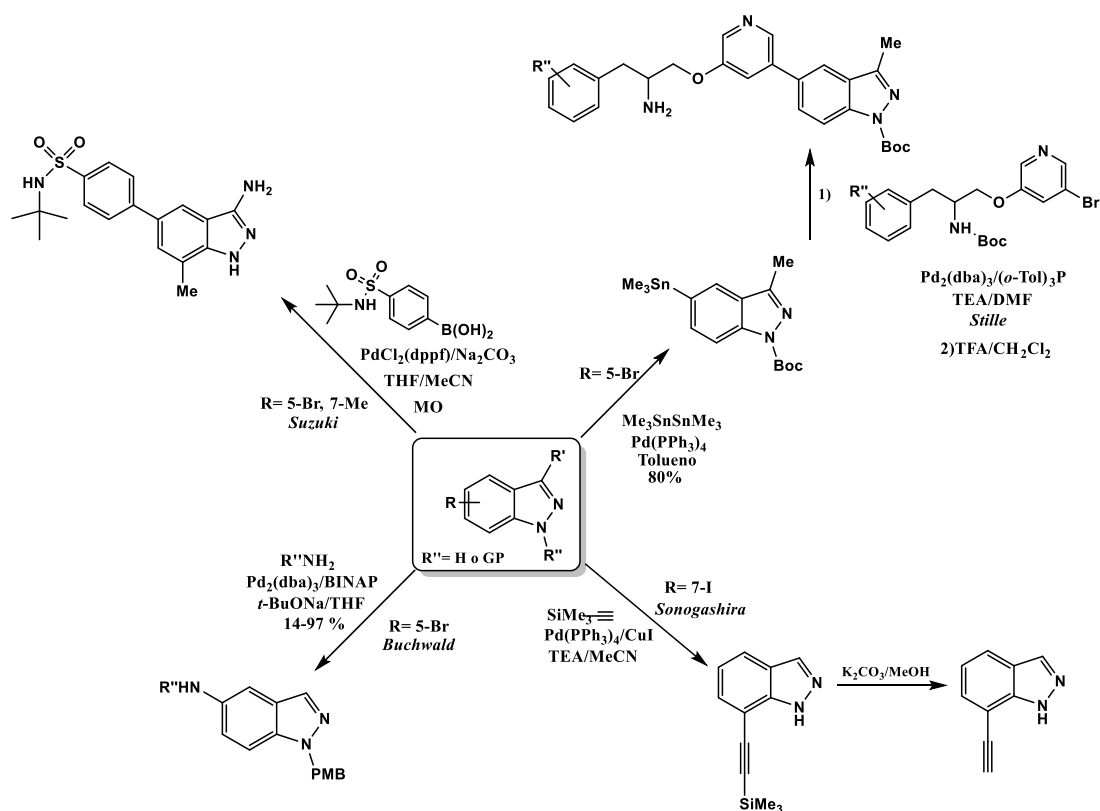


Figura 9. Diferentes acoplamientos metalocatalizados sobre el anillo benceno del sistema indazol.⁴⁴

1.1.4 MOLÉCULAS BASADAS EN EL NÚCLEO INDAZOL QUE PRESENTAN ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE INTERÉS

1.1.4.1 Drogas dentro del mercado

Actualmente, sólo existen dos sustancias basadas en el núcleo indazol que se usan como drogas dentro del mercado: Granisetrón (KYTRIL®) y Bencidamina (TANTUM VERDE® y OPALGYNE®) (Figura 10).

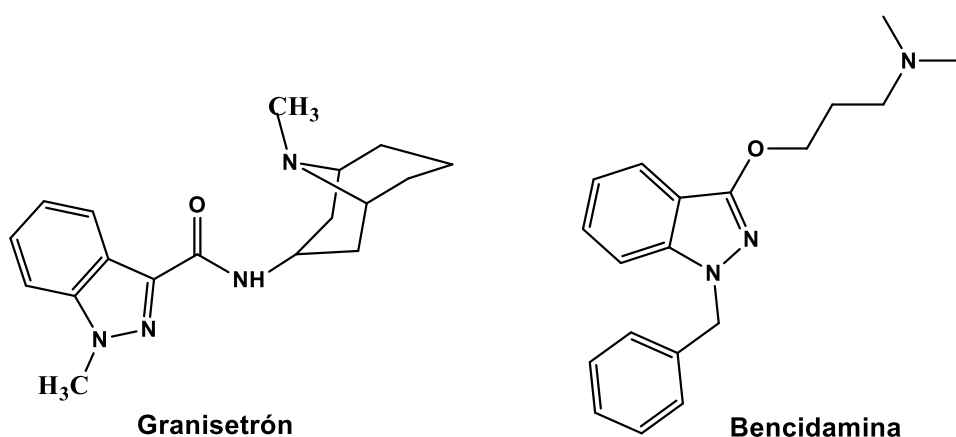


Figura 10. Drogas basadas en el núcleo indazol presentes en el mercado.

Granisetrón es un antiemético potente utilizado en la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos después de la quimioterapia y radioterapia. Es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃.^{45,46} Los principales efectos secundarios observados con este medicamento son potenciales dolores de cabeza, estreñimiento y astenia. Granisetrón existe en forma oral e intravenosa y un sistema transdérmico está actualmente en desarrollo.⁴⁸

Por su parte, la Bencidamina es un antiinflamatorio y analgésico local utilizado como enjuague bucal en la prevención y tratamiento de inflamaciones severas de la mucosa del tracto digestivo y como medicamento secundario en terapias contra el cáncer.^{49,50}

1.1.4.2 Moléculas que se encuentran en estudio para el tratamiento de diversas patologías

A pesar de que la química del núcleo indazol se encuentra poco desarrollada, se ha encontrado que compuestos que tienen como base principal este heterociclo, pueden actuar como potenciales drogas en el tratamiento de diversas patologías.

1.1.4.2.1 Antivirales

Varios compuestos que contienen al núcleo de indazol se han mostrado prometedores en el tratamiento de diversas infecciones, especialmente de origen viral (figura 11). Los derivados 1-2, aparecen activos contra el virus del SIDA (VIH), pero actúan sobre objetivos muy distintos. DMP 850 (1a) y DMP 851 (1b) son inhibidores de la proteasa del VIH, tienen un interesante perfil farmacocinético, pero su acción aún debe optimizarse porque difícilmente penetran en las células infectadas.^{51,51} El Indazol 2 es un inhibidor de la transcriptasa inversa, que también es eficaz contra varias formas mutadas de la enzima, resistentes a los inhibidores de primera generación.⁵² Además, varios compuestos de indazol que llevan distintas cadenas α -aminoacídicas en la posición 1 (3-4) muestran citotoxicidad para las células infectadas por el virus de la hepatitis A(HAV), hepatitis B (HBV) o HSV-1 (herpes simplex Virus-1) responsable de herpes orofacial o genital.

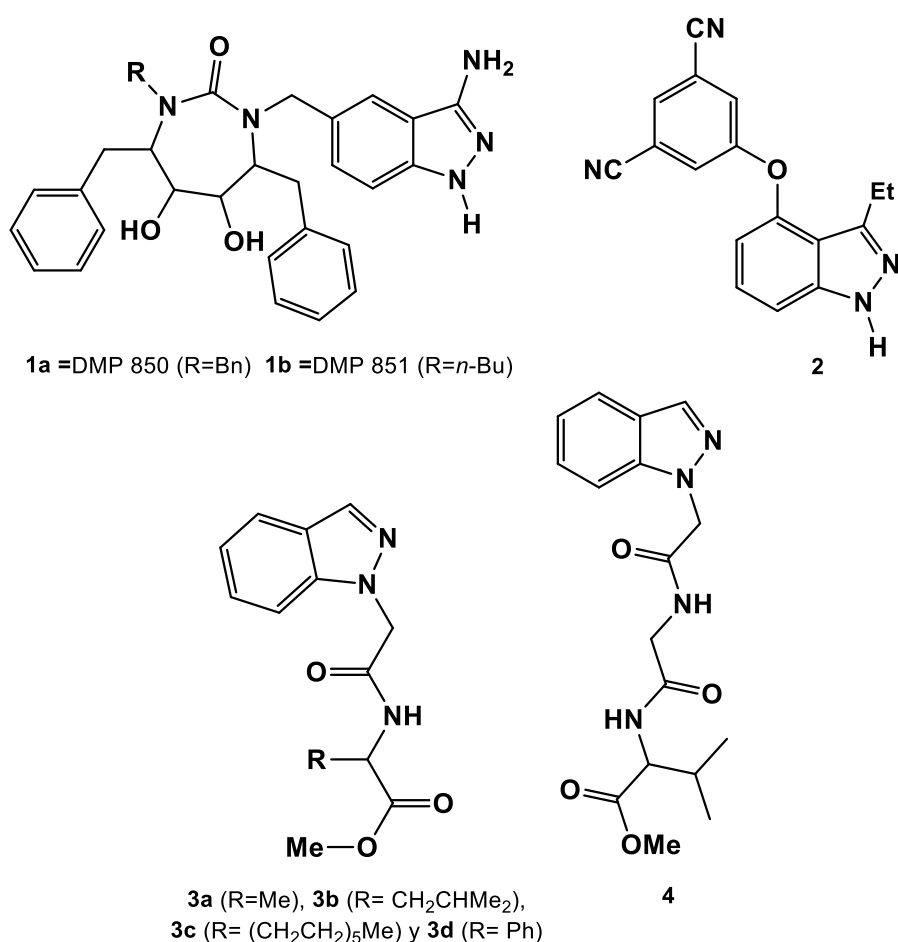


Figura 11. Prometedores antivirales basados en la unidad indazol.

1.1.4.2.2 Antiparasitarios

Derivados de *N*-óxido de indazol (5), pero también 5-nitroindazol (6a y 6b) (Figura 12) han demostrado ser activos contra *Trypanosoma cruzi*, enfermedad de Chagas, especies de *Leishmania* y protozoos implicados en la leishmaniasis.^{53,54} Los grupos respectivos *N*-óxido y nitro son sometidos a una biorreducción, dando origen a una producción de radicales libres tóxicos para el parásito.

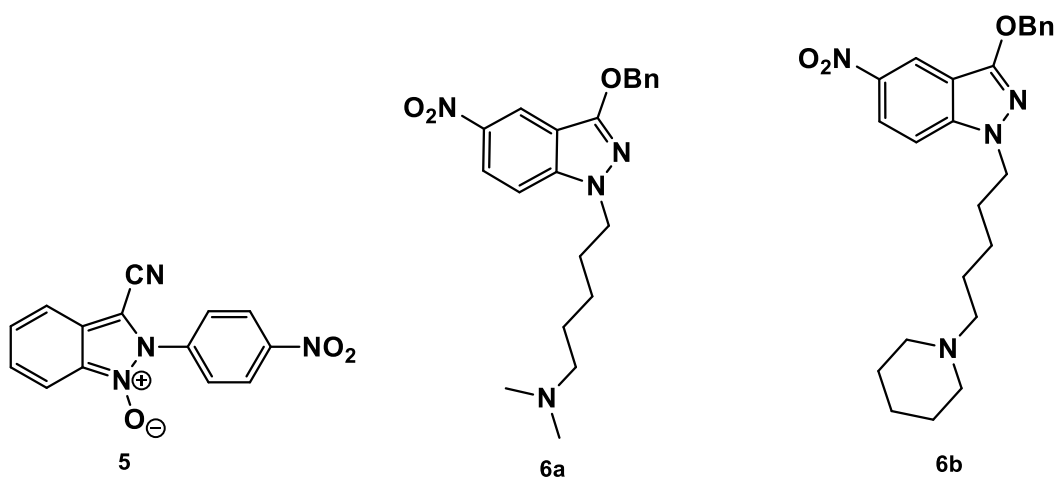


Figura 12. Moléculas anti-protozoicas basadas en la unidad indazol.

1.1.4.2.3 Antifúngicos

En vista del creciente aumento en el número de pacientes inmunodeficientes, se ha observado una explosión de enfermedades oportunistas, algunas de las cuales son de origen fúngico tales como candidiasis (*Candida albicans*), criptococosis (*Cryptococcus neoformans*) o aspergilosis (*Aspergillus fumigatus*). Sin embargo, debido a la resistencia a los antifúngicos normalmente empleados, el desarrollo de productos nuevos y efectivos es una real necesidad. Los análogos de indazólicos de fluconazol (7 y 8) (Figura 13) son una alternativa prometedora, con toxicidad hepática limitada. Su mecanismo de acción implica la inhibición de una enzima dependiente de cyt P-450, lanosterol 14-desmetilasa que permite la síntesis de ergosterol, un constituyente esencial de la membrana celular de los hongos.^{55,56}

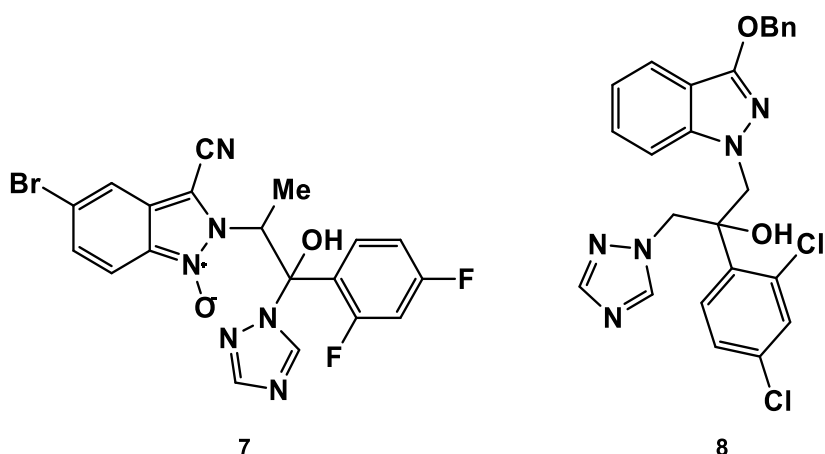


Figura 13. Moléculas antifúngicas basadas en la unidad indazol.

1.1.4.2.4 Potencial Anticancerígeno

Una gran mayoría de los derivados de indazol recientemente sintetizados han revelado propiedades antineoplásicas prometedoras.⁵⁷ La mayoría de éstos son inhibidores de varias quinasas implicadas tanto en el control del ciclo celular como en la apoptosis en diferentes vías de transducción de señal.

1.1.4.2.4.1 Antiproliferativos

Inicialmente, se reportaron varios compuestos con un núcleo de indazol que presentaron un potente efecto antiproliferativo ya que corresponden a moléculas que pueden funcionar como agentes antimitóticos y/o proapoptóticos.

Este grupo contiene inhibidores de CDK (quinasas dependientes de ciclina), serina/treonina quinasas implicadas en el paso de varios puntos de control del ciclo celular. En este ámbito, se destacan particularmente indazol

pentabromado 9⁵⁸ y el derivado de 3,5 diaminoindazol 10⁵⁹ (Figura 14).

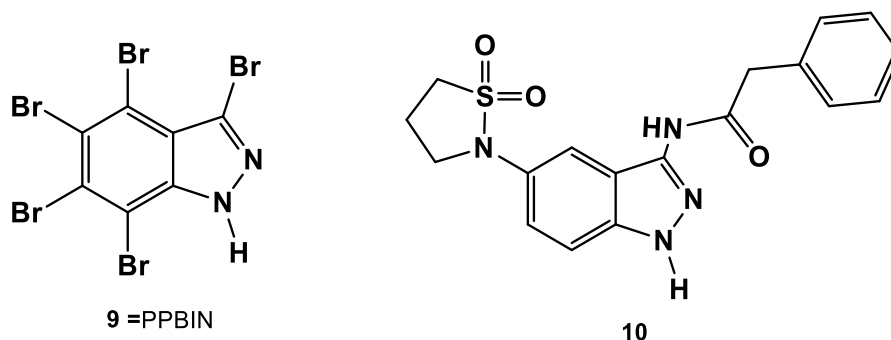


Figura 14. Moléculas inhibidoras de CDK basadas en la unidad indazol.

Otros inhibidores de quinasas, involucrados esta vez en varias vías de la transducción de señales también han sido recientemente descubiertos. Dos nuevos inhibidores que poseen estructura indazol como base actúan sobre la proteína quinasa B o Akt, serina/treonina quinasa clave en una vía de señalización intracelular que responde a diversos factores de crecimiento y estimulando la proliferación y la supervivencia de la célula. Se debe tener en cuenta que los compuestos 11a-11b (Figura 15) descubiertos recientemente han dado como resultado una potencia mejorada, además de una mejor selectividad y biodisponibilidad oral en comparación con los líderes anteriores, así como una disminución en sus efectos cardiovasculares adversos.⁶⁰ De manera similar, a veces el cáncer provoca una hiperactivación de la vía de señalización pro-mitótica y dependiente de citocinas de JNK (quinasas N-terminales c-Jun)⁶¹ o JAK (quinasas JAnus).⁶² Por esta razón, fueron desarrollados los inhibidores respectivos 11 y 12 (Figura 15), los cuales son potenciales antineoplásicos.

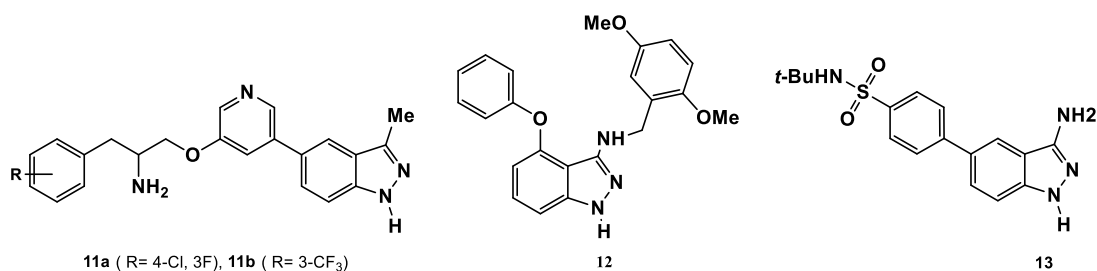


Figura 15. Moléculas inhibidoras de quinasa, basadas en la unidad indazol, implicadas en las vías de transducción de señales.

Finalmente, varios otros líderes con un núcleo de indazol merecen ser citados por sus potenciales propiedades antitumorales. Primero, el derivado 14⁵⁷ (Figura 16) permite una disminución en la forma inactiva fosforilada de pRb (proteína retinoblastoma) cuya forma desfosforilada contribuye al bloqueo de la célula de fase G0-G1. Luego el indazol 15 (Figura 16) sería un potente inhibidor de la proteína recombinante hiperactivada promitótica BCR-ABL encontrada en la leucemia mieloide crónica.⁶³ También están los compuestos 16 y 17 (Figura 16)^{64,65}, inhibidores de la polimerización de tubulina, fenómeno esencial para la formación del huso mitótico o los inhibidores 18 y 19 (Figura 16) de las PARP (Poll(ATP-ribosa) polimerasas), enzimas que facilitan la reparación del ADN.

Se debe tener en cuenta que el compuesto 17 (MK-4827) está actualmente en los ensayos clínicos de Fase II y su actividad se ha optimizado aún más a nivel tanto de su selectividad hacia las células cancerosas como también en su perfil farmacocinético, lo que llevó al desarrollo del producto 19.⁶⁶

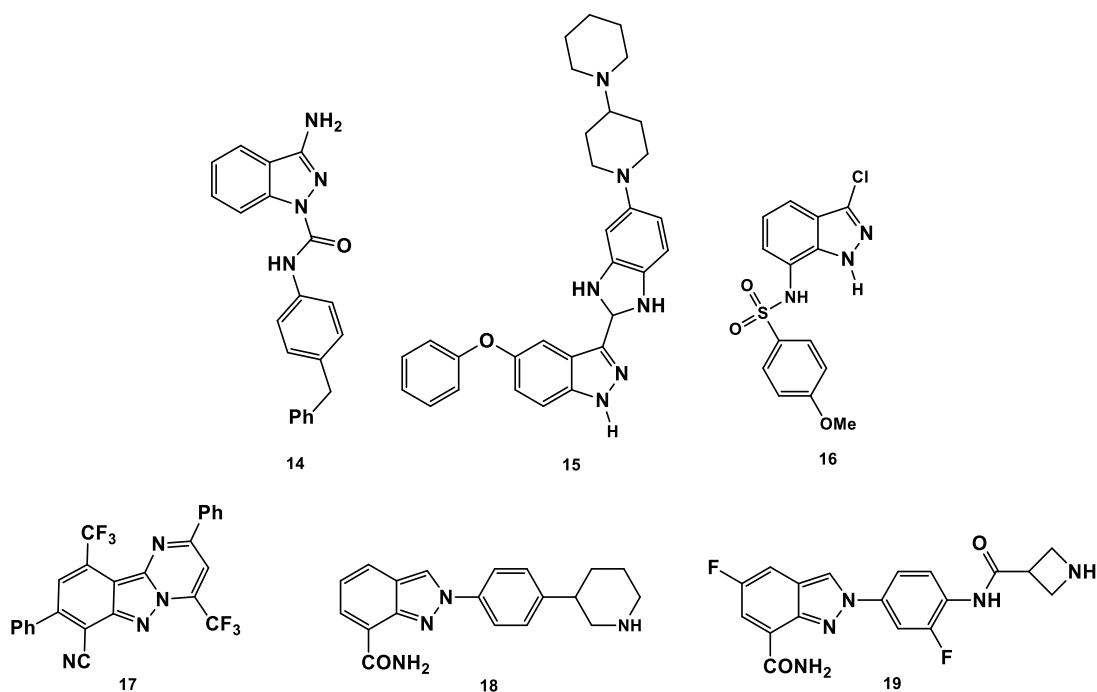


Figura 16. Otras moléculas antiproliferativas basadas en la unidad indazol.

1.1.4.2.4.2 Antiangiogénicos y antimetastásicos

La angiogénesis es un fenómeno esencial para la supervivencia del tumor, que corresponde a la formación de nuevos vasos ubicados en el tejido canceroso. Por lo tanto, permite suministrar al tumor oxígeno y nutrientes necesarios para su proliferación, y también la migración de células metastásicas. Recientemente se han identificado los indazoles 20⁶⁷ y 21⁶⁸ (Figura 17) como potenciales potentes antiangiogénicos, mientras que axitinib (22) (Figura 17) que ha sido catalogado como un inhibidor antiangiogénico muy prometedor, que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de Fase II/III.

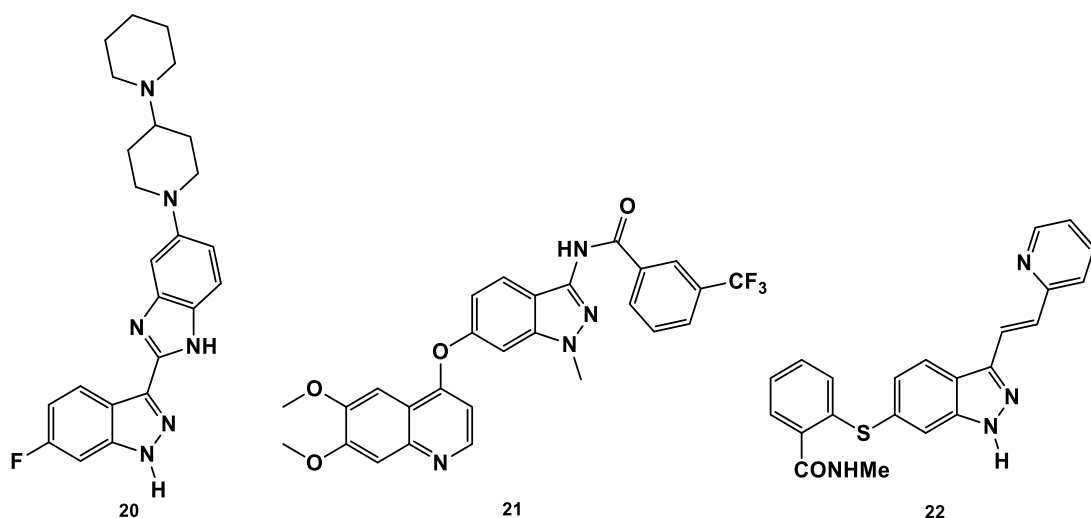


Figura 17. Moléculas antiangiogénicas y antimetastásicas basadas en la unidad indazol.

1.1.4.2.4.3 YC-1

Ionidamina (23) fue inicialmente sintetizada como un agente antiespermatogénico (Figura 18), sin embargo, hoy se visualiza como un antineoplásico muy prometedor debido a su especial mecanismo de acción.⁶⁹ De hecho, es capaz de reducir el consumo de oxígeno y de glucosa a partir de células cancerosas gracias a la inhibición de una hexoquinasa mitocondrial involucrada en la glucólisis. Esta enzima no se encuentra en las células normales, de ahí el muy interesante perfil encontrado en varios ensayos clínicos empleando esta sustancia. Por otro lado, presenta escasos efectos secundarios y permite la potenciación de la eficacia de otros medicamentos contra el cáncer utilizados en combinación.⁷⁰

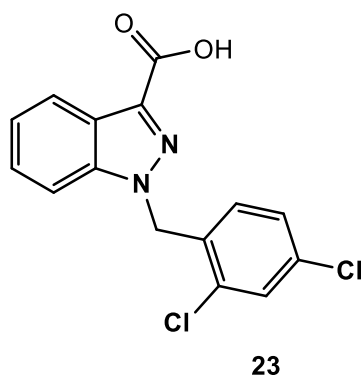


Figura 18. Estructura de la lonidamina, un agente anticancer muy prometedor.

1.1.4.2.5 Otros derivados indazolicos bioactivos

Bencidamina, es otra molécula líder basada en indazol (24) (Figura 19) que puede ser identificada como un agente antiinflamatorio. Es un inhibidor de Lck (Linfocito quinasa específica), tirosina quinasa que activa la proliferación de linfocitos T por inducción de la producción de citoquinas. Este producto podría ser utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, rechazo de trasplante o enfermedad inflamatoria intestinal.⁷¹

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que los compuestos 25a-b (Figura 19) antagonistas del receptor 1 de la MCH (melanin concentrating hormone), neuropéptido orexígeno, tienen el potencial de ser usados en tratamientos antiobesidad. Se debe tener en cuenta que estos 3-aminoindazoles son moléculas que podrían cruzar la barrera hematoencefálica y por lo tanto neutralizar los efectos centrales del MCH, lo que eventualmente conduciría a una disminución en la masa grasa.⁷² Luego, en paralelo con las muchas otras propiedades ya identificadas para YC-1, algunos trabajos recientes han demostrado que también puede bloquear canales de Na⁺ controlados por voltaje, y por lo tanto, intervenir en la generación de impulsos nerviosos. Por lo tanto, los análogos (26a-b) (Figura 19), se han desarrollado en vista del potencial terapéutico de tales inhibidores, para el tratamiento de la

epilepsia o dolor neuropático, pero también sus propiedades neuroprotectoras lo hacen aplicables a casos de isquemia cerebral o enfermedades neurodegenerativas.⁷³

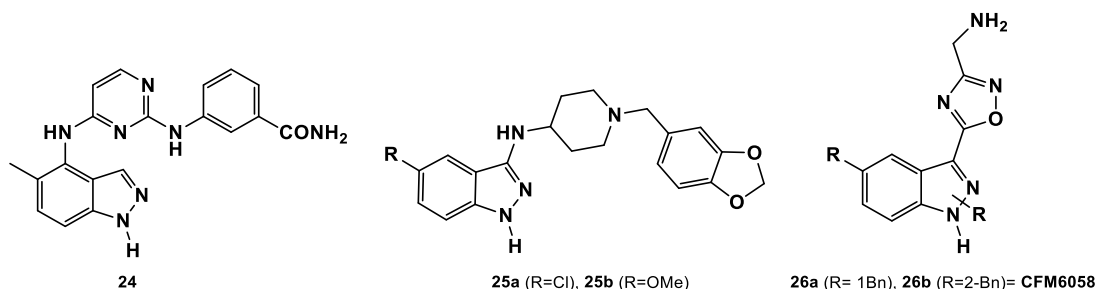


Figura 19. Ejemplos de derivados de indazol que tienen propiedades antiinflamatorias, anorexígenas o neuroprotectoras.

Como parte de la búsqueda de anticoagulantes orales de segunda generación con menores efectos secundarios que los de AVK (anticoagulantes vitamina K dependientes), el derivado 27 (Figura 20) podría cumplir con los requisitos esperados, ya que actúa como un inhibidor directo del factor Xa (factor X activado), punto clave de la cascada de proteasas que participan en la coagulación.⁷⁴ Finalmente, se desarrolló gamendazol (28) (Figura 20), un análogo de Ionidamina, en la búsqueda de un nuevo agente antiespermatogénico ya que este último tuvo una gran cantidad de efectos adversos como para ser utilizado para este propósito (astenia, somnolencia, dolor muscular y testicular, náuseas, vómitos y enzimas hepáticas elevadas). Su mecanismo de acción involucraría la destrucción de las uniones que conectan las células de Sertoli con los tubos seminíferos con espermátidas.⁷⁵

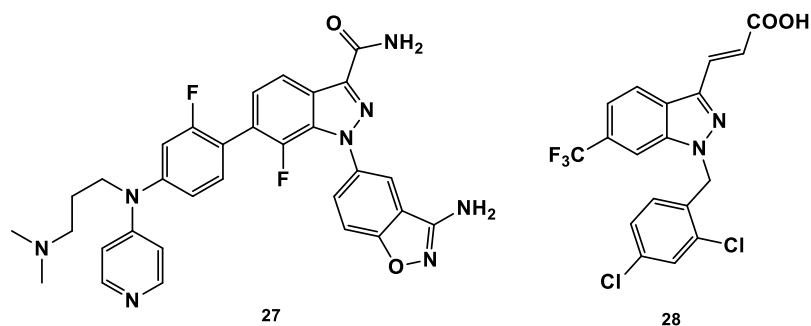


Figura 20. Ejemplos de indazoles que presentan propiedades anticoagulantes y antiespermatogénicas.

Las moléculas derivadas de indazol antes señaladas no representan una lista exhaustiva, pudiendo agregarse los indazoles 29-34, los cuales son, respectivamente, antagonista del receptor 5-HT₄, agonista del receptor β 3 adrenérgico (tratamiento de la diabetes tipo II), antagonista del receptor de la dopamina D2, antagonista del receptor vaniloide VR1 (analgésico), agonista del receptor periférico 5-HT₂ e inhibidor de ADN girasa (Figura 21).¹

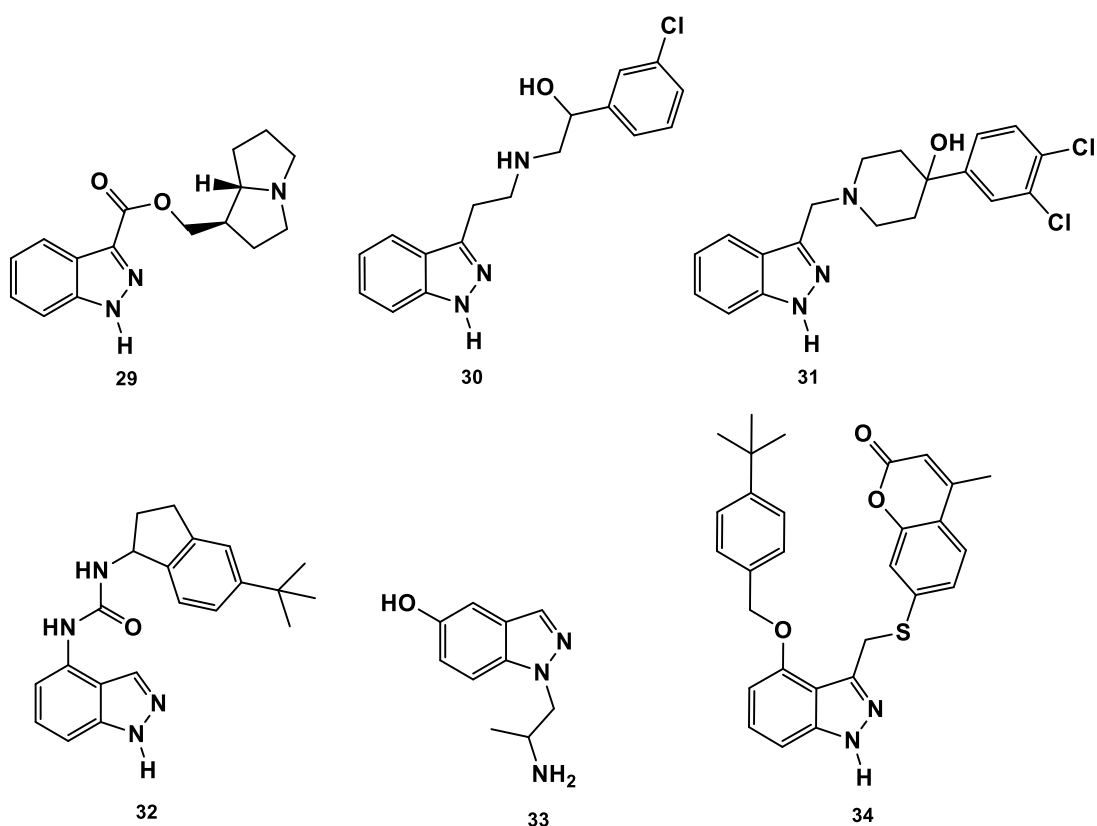


Figura 21. Algunos derivados indazólicos farmacológicamente activos.

1.1.5 EL RECEPTOR 5-HT₆

De los receptores serotoninérgicos 5-HT₁₋₇, el más recientemente descubierto es el receptor 5-HT₆, el cual fue clonado por primera vez en 1993^{76,77}. La distribución de este receptor en mamíferos es casi exclusiva en el sistema nervioso central^{78,79,83} lo cual lo convierte en un blanco terapéutico muy atractivo. Así, se espera que fármacos que actúen sobre este receptor no presenten efectos secundarios a nivel periférico.⁸⁰⁻⁸²

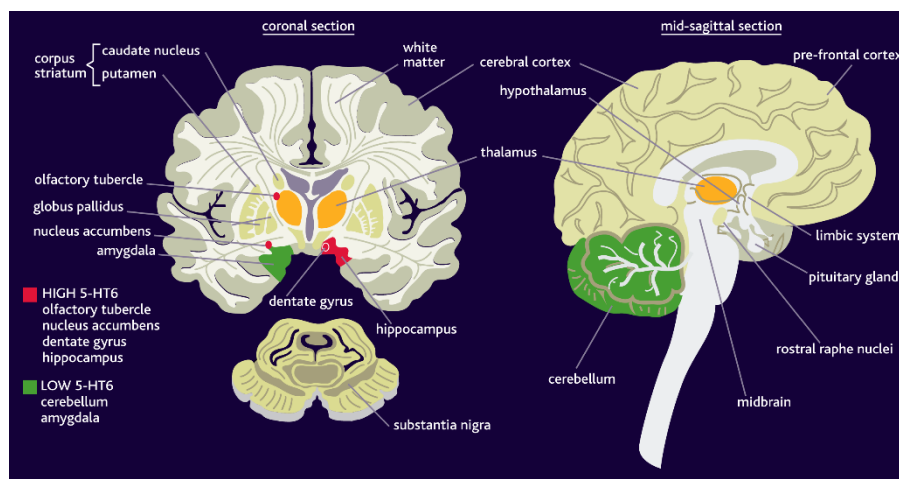


Figura 22. Distribución del receptor 5-HT₆ en mamíferos. ⁸³

Antes del desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos del receptor 5-HT₆, el uso de oligonucleótidos sin sentido^{78,84,85} a fin de reducir el número de estos receptores en el tejido, demostró que el receptor estaba involucrado en la modulación de respuestas colinérgicas, el aumento de la liberación de serotonina en *stress* y en el comportamiento ansiogénico. Debido a esto, este receptor podría verse relacionado con la cognición, aprendizaje, memoria, esquizofrenia, ritmo cardíaco, desarrollo cerebral, funciones cardiovasculares, entre otras. ^{78, 80,81, 86}

La estructura de estos receptores corresponde a siete segmentos de proteínas de transmembrana acoplados a proteína G. Éstos interactúan con un sistema de segundo mensajero de adenilato ciclasa, cuya activación conlleva la conversión de ATP en AMPc, con lo cual se activa la transcripción de genes regulando de esta forma una gran cantidad de procesos celulares. ^{76,87} El receptor 5HT-₆, polipéptido de 440 aminoácidos, fue clonado en su mayoría a partir de la rata, los cuales comparten una homología del 89 % con el ser humano⁷⁸⁻⁸¹ (Figura 23).

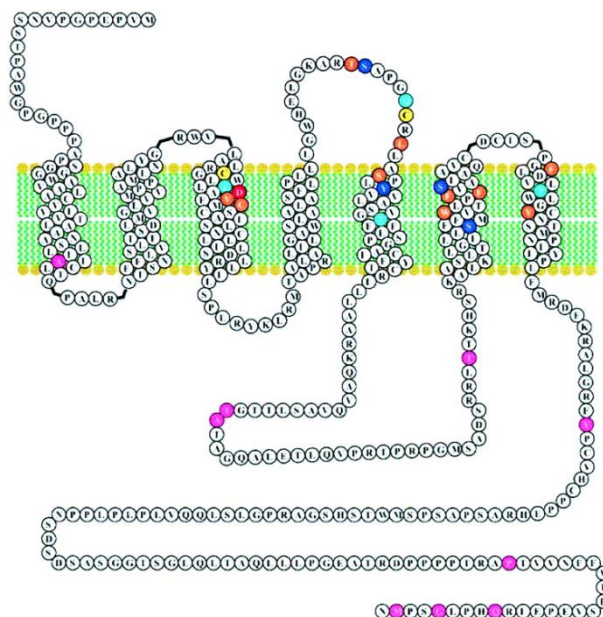


Figura 23. Representación esquemática de receptor 5-HT₆. Los aminoácidos en colores son los que muestran diferencias en relación a la rata.⁸¹

1.1.5.1 Posibles usos terapéuticos de ligandos del receptor 5-HT₆

El campo del receptor 5-HT₆ ha evolucionado rápidamente en las últimas 2 décadas, y aunque recientemente se han desarrollado ligandos selectivos, el rol de este receptor aún se encuentra rodeado de controversias. En primer lugar, los agonistas y antagonistas actuales, tienen un ineficiente paso por la barrera hematoencefálica (BHE). Además, a partir de diversos estudios han surgido numerosas evidencias que indican que tanto agonistas como antagonistas de este receptor pueden evocar respuestas idénticas en un gran número de paradigmas de comportamiento.^{76,88} Debido a estas limitaciones y a la importancia científica y terapéutica de este receptor, en la actualidad numerosos laboratorios de investigación y empresas farmacéuticas continúan desarrollando ligandos específicos y de alta afinidad, encontrándose algunos

de ellos en pruebas clínicas para el tratamiento de ciertas patologías.^{77,82,88,89}

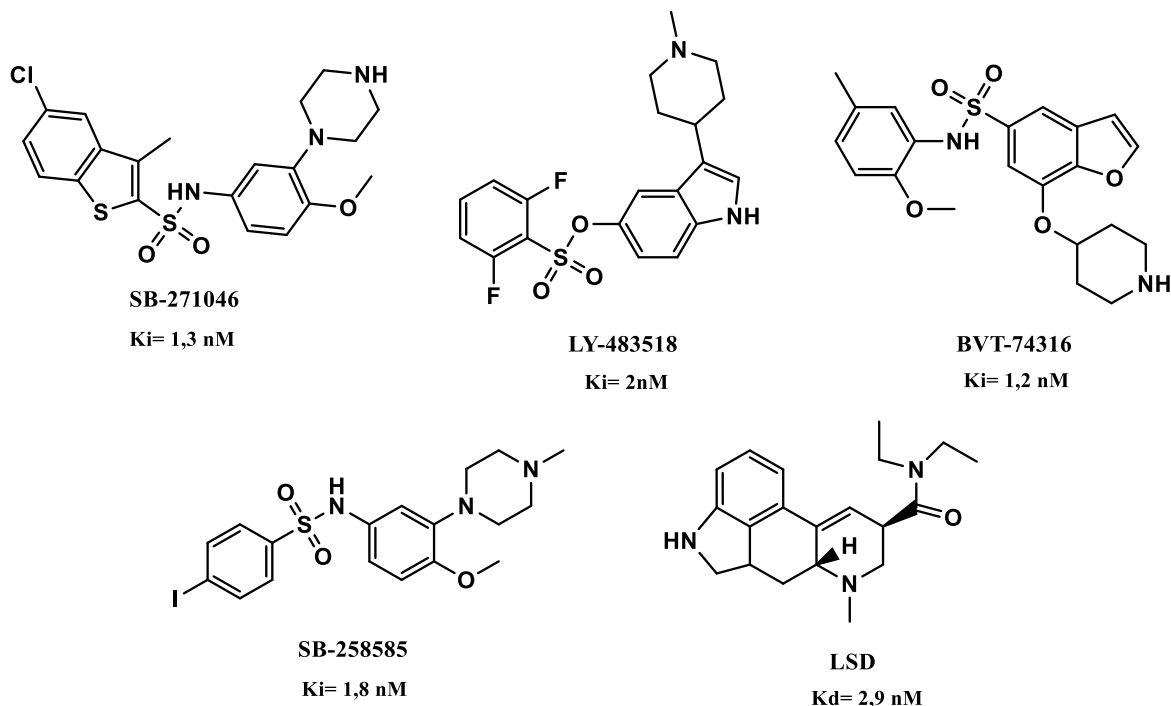


Figura 24. Ligandos para el receptor 5-HT₆.^{80,88,90,91}

En la figura 24, se pueden observar algunas de las moléculas antagonistas del receptor 5-HT₆ que se encuentran actualmente en ensayos clínicos. BVT-74316 y SB-271046 se encuentran en Fase II de ensayos clínicos y tienen como indicación terapéutica el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer respectivamente. Por otro lado, LY-483518 se encuentra en Fase I de estudios clínicos y tiene como uso terapéutico el tratamiento de la obesidad. LSD tritiado o yodado junto a SB-258585 yodado son radioligandos ampliamente utilizados en estudios de saturación y de unión por competencia en receptores 5-HT₆ empleados para determinar la afinidad de potenciales ligandos del receptor.⁸⁸⁻⁹¹

Las terapias que existen actualmente para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el desorden del sistema serotoninérgico, poseen importantes efectos secundarios, sin mencionar que algunos pacientes presentan cierta resistencia a la eficacia de los agentes terapéuticos y tratamientos convencionales. Los efectos secundarios, y la baja efectividad, enfatizan la importancia del desarrollo de nuevas drogas que permitan, de forma más específica, solucionar los problemas asociados a los desbalances de este neurotransmisor.^{80,82}

1.1.5.1.1 Receptor 5-HT₆ y su potencial terapéutico en obesidad

La obesidad es considerada en la actualidad una epidemia global, la cual será una de las causas líderes de mortalidad y morbilidad para ésta y futuras generaciones. Actualmente, está claramente demostrado que la obesidad es una de las mayores causas en el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, dislipidemias y otros desórdenes metabólicos. El incremento de la obesidad inequívocamente demuestra que ni el comportamiento saludable (dieta y ejercicio), como tampoco las aproximaciones farmacológicas a este problema de salud están funcionando.

^{88,92}

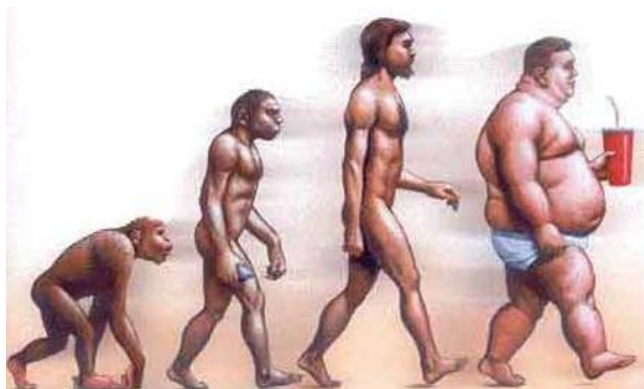


Figura 25. Representación pictórica de la evolución del hombre hasta el estado actual de obesidad.⁹³

En Chile, los índices de obesidad tienen carácter epidémico. Según la OPS (salud en las américas), se estima que en la actualidad, el 25,5 % de la población chilena padece obesidad, dentro de la cual el 29,3 % de las mujeres son obesas , el 19,6 % de los hombres y el 27 % por ciento de los niños. Además, se estima que al menos el 60 % de la población tiene algún grado de exceso de peso.^{94,95}

Según la WHO (Global Database on Body Mass Index), a nivel latinoamericano, Chile es el país con mayor índice de obesidad, mientras que a nivel mundial, se encuentra en el sexto puesto entre los países con mayor porcentaje de población obesa, superando a países tales como Canada, Inglaterra y Australia.^{96,97} (Figura 26).

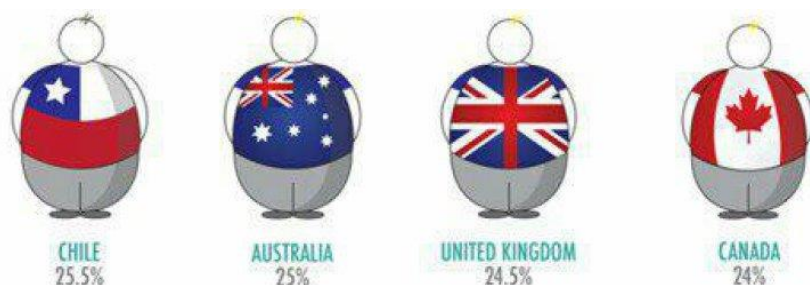


Figura 26. Representación que compara los porcentajes de población en obesa, entre Chile y algunas grandes potencias.

A nivel mundial, la OMS proyecta que, aproximadamente 2,3 mil millones de adultos tienen sobrepeso y más de 700 millones son obesos. Al menos 20 millones de niños menores de 5 años presentaron exceso de peso en el año 2005.^{96,97}. Alguna vez, considerado sólo un problema de los países de ingresos altos, el sobrepeso y la obesidad se están incrementando dramáticamente en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos.

Es por esta razón que existe un gran interés de parte de la academia y de la industria farmacéutica en el receptor 5-HT₆ como objetivo para el desarrollo de una nueva generación de drogas antiobesidad más seguras y efectivas, ya que se ha comprobado que este receptor está estrechamente relacionado con los comportamientos de alimentación.^{98,76,88} En numerosos estudios hechos en modelos animales, los antagonistas de este receptor han mostrado una disminución en la ingesta de alimento cuando son suministrados en forma aguda o crónica. Esto tiene como objetivo provocar una profunda y sostenida pérdida de peso en animales obesos, por un mecanismo clínico de incremento de saciedad, y concomitantemente para mejorar el perfil cardio-metabólico y los riesgos asociados.^{82,88,99,100}

1.1.5.1.2 Receptor 5-HT₆ y su potencial terapéutico en aprendizaje y memoria

El aprendizaje y memoria es un área de gran importancia en la investigación debido a que estos procesos no sólo sustentan la conducta humana normal, sino que también son componentes esenciales del comportamiento anormal en trastornos que van desde adicciones, ansiedad, depresión, esquizofrenia y enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.¹⁰¹ Actualmente, no se dispone de tratamientos efectivos para estas patologías, y es por esto que existe un interés considerable en desarrollar aproximaciones terapéuticas para tratar este aspecto y drogas que actúen específicamente en los receptores de serotonina.^{101,102} El receptor 5-HT₆ está densamente expresado en regiones del cerebro asociadas con el aprendizaje y memoria, como son el cuerpo estriado, tubérculo olfatorio y núcleo accumbens.^{102,103} Dado esto, no es sorprendente observar numerosos estudios en roedores que indican que antagonistas selectivos de este receptor producen efectos antiamnésicos en diversas condiciones, incluyendo el desarrollo de la memoria y el mejoramiento en casos de deterioro cognitivo relacionados con la edad, como son el déficit de memoria en enfermedades como esquizofrenia, Parkinson y Alzheimer.¹⁰²⁻¹⁰⁴



Figura 27. Experimento característico para evaluar los comportamientos de aprendizaje y memoria en roedores.¹⁰⁵

Aunque las esperanzas depositadas en los antagonistas 5-HT₆ son grandes, el rol terapéutico exacto que tendrían estos, aún es incierto. Considerando todo lo expuesto, es claro que se requiere el desarrollo de nuevos ligandos para este receptor con mejores características de paso por BHE y mejores propiedades ADME.^{80,102}

1.1.6 TRABAJO PREVIO REALIZADO POR NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

1.1.6.1 Diseño, modelamiento y ensayos biológicos de ligandos para el receptor 5-HT₆

Basados en modelos que muestran las características estructurales mínimas que presentan los antagonistas selectivos del receptor 5-HT₆, muchos de ellos basados en núcleos de indol y grupos similares a éste, y dado el interés en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que apunten al sistema serotoninérgico, nuestro grupo de investigación ha aportado diseñando y sintetizando algunas familias de nuevas moléculas, las cuáles, debido a su estructura, podrían presentar un perfil como potenciales antagonistas en receptores 5-HT₆, basados en el modelo farmacofórico de López-Rodríguez *et al.*. Este modelo tridimensional que utiliza el *Catalyst Software* y un set de entrenamiento de 45 antagonistas del receptor 5-HT₆ para predecir las interacciones exactas de las distintas zonas del ligando en el modelo farmacofórico con los aminoácidos en el dominio transmembranal del receptor.^{106,107}

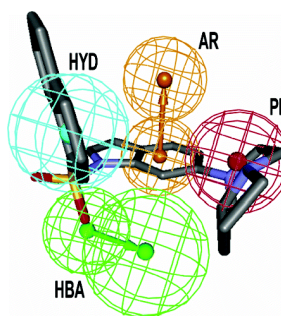
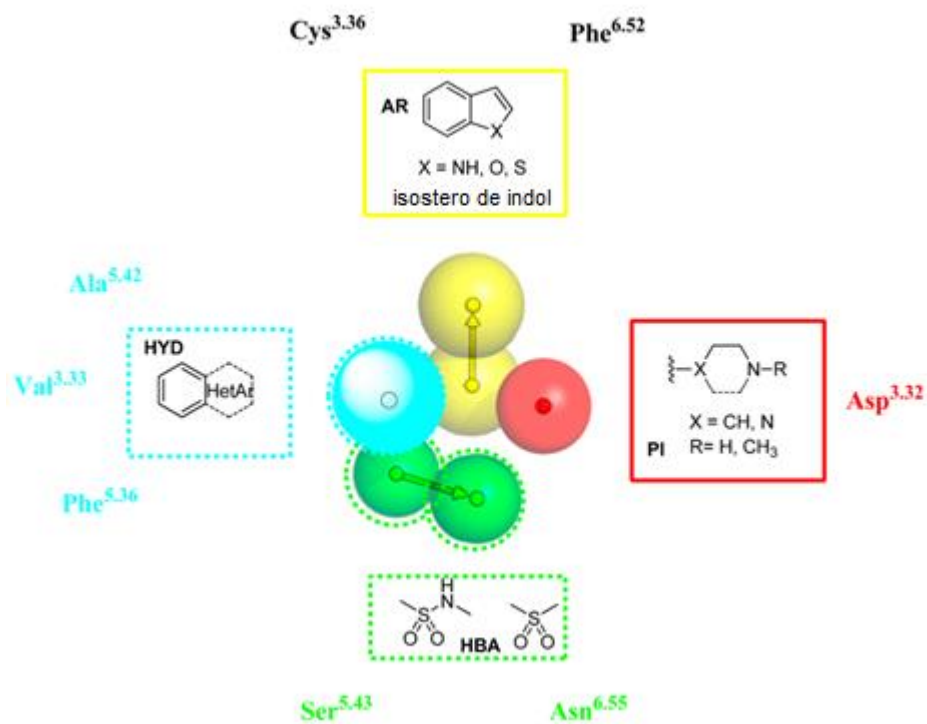


Figura 28. Modelo esquemático propuesto por López-Rodríguez *et al.* del farmacóforo para ligandos antagonistas del receptor 5-HT₆, y los aminoácidos que estarían interactuando con el ligando.^{106,107}

La metodología de trabajo empleada por nuestro grupo de investigación constó

de las siguientes etapas: desarrollo de un modelo del receptor 5-HT₆ utilizando una técnica de modelamiento comparativo,^{108,109} creación de un modelo del receptor 5-HT₆ reemplazando la secuencia aminoacídica de la estructura del receptor β-2 adrenérgico por la del receptor 5-HT₆ humano, optimización del modelo, generación de una librería virtual de ligandos antagonistas 5-HT₆ conocidos del tipo indol-sulfonamidas y similares desde la literatura. De esta forma, se pudo obtener un listado inicial de 1728 compuestos. Estos compuestos fueron sometidos a un experimento *in-silico* de acoplamiento molecular inducido¹¹⁰, el cual determinó que las sustancias de mejor energía teórica de unión al receptor correspondían al tipo indol sulfonamida, con un grupo metileno como puente seguido de la presencia de un grupo arilpiperazina. Gracias a esta información fue posible la generación de un novedoso farmacóforo para antagonistas del receptor 5-HT₆.^{111,112}

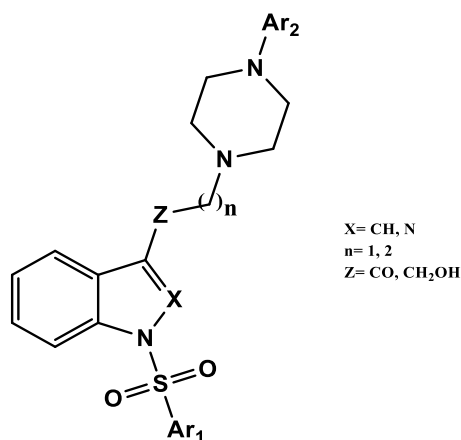


Figura 29. Farmacóforo para ligandos antagonistas del receptor 5-HT₆ diseñado por Recabarren *et al.*¹¹²

En base al farmacóforo diseñado, nuestro grupo de investigación llevó a cabo la síntesis de una serie de 52 compuestos de estructura general *N*-(arilsulfonyl)-3-(1-(oxo/hidroxil)-2-(4-aril-1-piperazinil)etil)-indol, los cuales fueron sometidos a estudios de saturación y de unión por competencia en el receptor 5-HT₆. Los

resultados muestran que al menos diez de estas moléculas presentan constantes de inhibición con valores comprendidos en el rango de 14,6 - 609 nM, destacándose los compuestos líderes 35, 36 y 37 (Figura 30).

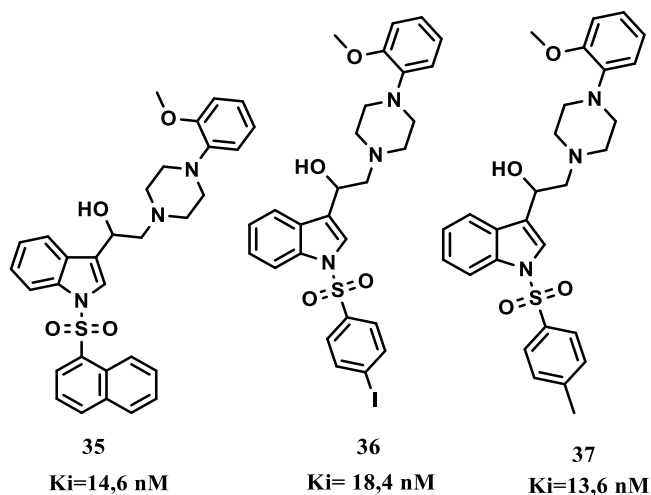


Figura 30. Ligandos de alta afinidad con el receptor 5-HT₆ sintetizados por Recabarren *et al.* y sus respectivos valores de Ki.¹¹²

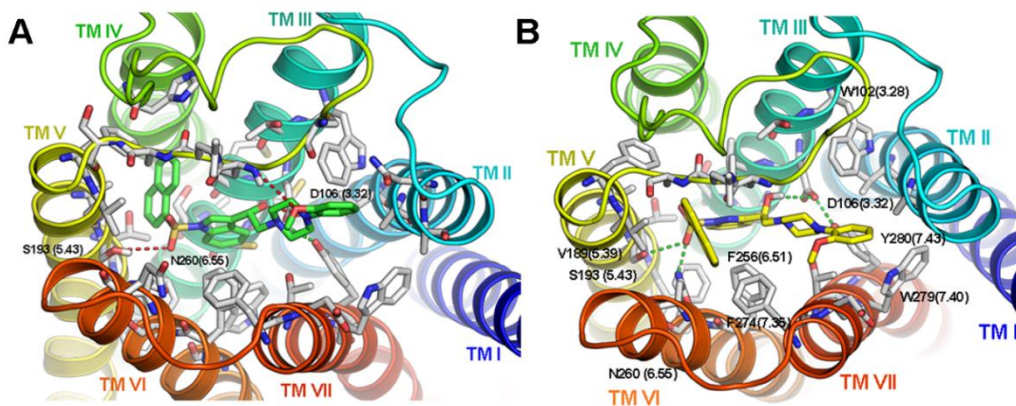
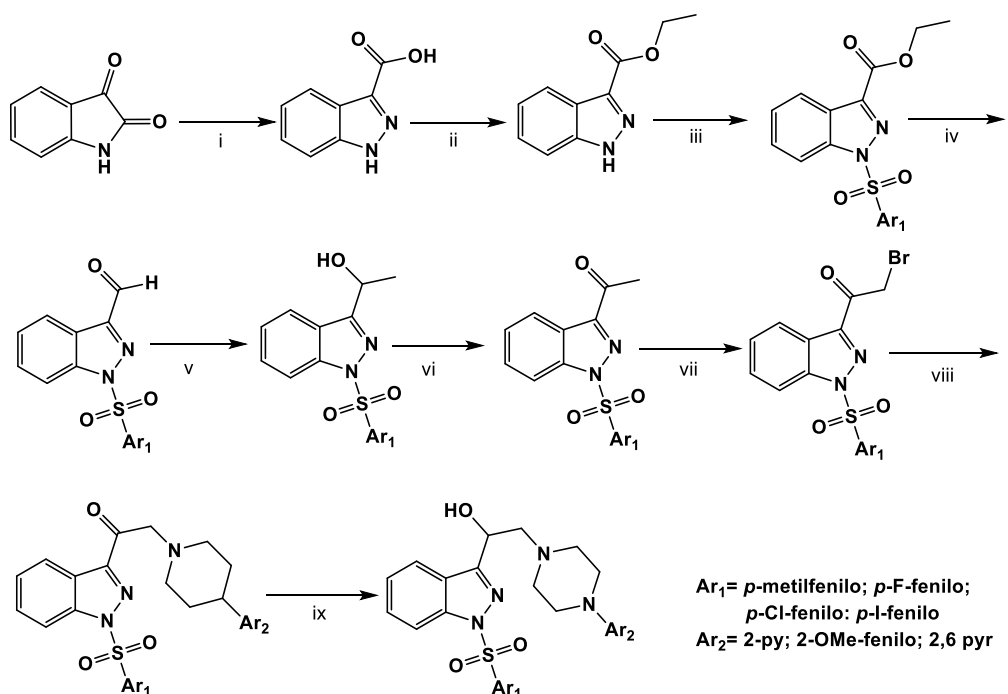


Figura 31. Modelo de unión del complejo ligando-receptor para las moléculas indólicas sintetizadas (A) y su comparación con el modelo de unión de las moléculas indazólicas propuestas (B).¹¹³

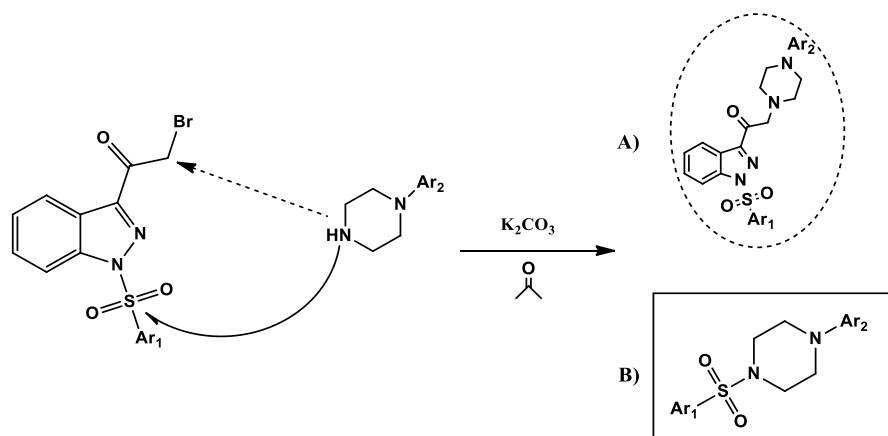
Los promisorios resultados obtenidos con este farmacóforo sugieren que el

núcleo indazol (bioisómero del anillo indólico) presentaría actividad antagonista 5-HT₆ al menos de forma similar a la mostrada por los respectivos derivados indólicos, lo cual lo vuelve un objetivo novedoso y de gran importancia, considerando la poca información disponible acerca de este núcleo y su escasa presencia en la naturaleza. En base a estos antecedentes, nuestro grupo de trabajo decidió ampliar la variedad estructural y proponer el diseño y síntesis de nuevos ligandos derivados de indazol que sean análogos a los compuestos indólicos previamente sintetizados. Estos compuestos representarían una alternativa atractiva al ser indazol un bioisómero del núcleo indol, dado esto, se podrían obtener nuevos y novedosos ligandos, los cuales poseerían interesantes propiedades como una mayor solubilidad en agua, aspecto fundamental en la farmacocinética de un medicamento. El estudio de síntesis de estos derivados fue desarrollado utilizando una ruta sintética de nueve pasos (Esquema 23), la cual tuvo variadas dificultades en la obtención de los respectivos intermediarios provocadas por el exceso de productos secundarios.⁴



Esquema 23. Estudio de ruta sintética para la obtención de *N*-arilsulfonilindazoletanoles. Reactivos y condiciones : (i) 1) KOH, 2) NaNO₂/H⁺, 3) SnCl₂ x 2H₂O (ii) EtOH/H⁺, (iii) cloruro de sulfonilo, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, (iv) DiBAH, CH₂Cl₂, -78 °C, (v) CH₃MgBr, THF (anh), (vi) PCC, CH₂Cl₂, (vii) NBS, PTSA, (viii) arilpiperazina, K₂CO₃, acetona, (ix) NaBH₄, EtOH.

El paso limitante de esta ruta sintética fue el acoplamiento piperazínico (paso VIII), el cual demostró ser quimioselectivo hacia el átomo de azufre de la función sulfonamida, al contrario de lo que se esperaba, que era el acoplamiento quimioselectivo hacia el carbono alfa cetónico (Figua 24). La labilidad del enlace sulfonamida ante ataques nucleofílicos llevó a un replanteamiento de esta ruta sintética, por lo que, para futuros estudios de síntesis orientados a la obtención de los *N*-arilsulfonilindazoles propuestos sería necesaria la búsqueda de una ruta sintética más eficiente y con menos pasos de reacción. En esta nueva ruta, la protección del átomo de nitrógeno del N1 indazólico se llevaría a cabo en la etapa final de la síntesis, otorgando quimioselectividad a los acoplamientos nucleofílicos y evitando de esta manera, la formación de productos no deseados.



Esquema 24. reacción de *N*-arilsulfonil- α -bromocetoinidazoles con arilpiperazinas. A) productos esperados; B) productos obtenidos.

1.2 Investigación propuesta

En el marco de los antecedentes anteriormente expuestos y considerando la necesidad de disponer de rutas sintéticas eficientes para la formación y funcionalización del núcleo indazol, este proyecto plantea el estudio de nuevas rutas de síntesis que permitan la obtención de novedosas estructuras tipo ligando, capaces de presentar potente actividad antagonista y selectiva frente al receptor 5-HT₆.

El trabajo propone la preparación de dos familias de compuestos: Serie I que abarca los derivados de *N*-arilsulfoniletanoles y Serie II que contempla la preparación de algunos derivados de *N*-arilsulfoniletanos (Figura 32). Las rutas sintéticas estudiadas representarían una poderosa herramienta para un importante y novedoso avance en la química del núcleo indazol, mientras que desde el punto de vista farmacológico, los ligandos indazólicos sintetizados podrían modular satisfactoriamente la ingesta de alimento y los desórdenes del sistema cognitivo. De esta forma se generarían nuevas herramientas en la búsqueda e identificación de moléculas que puedan presentarse como potenciales agentes en las terapias contra la obesidad y la enfermedad de Alzheimer.

El estudio planteado estará basado en los siguientes requisitos sintéticos y estructurales:

- I) Las nuevas rutas sintéticas deben permitir la obtención de los productos objetivo utilizando la menor cantidad de pasos de reacción posibles, evitando de esta forma la formación de exceso de productos secundarios vistos en estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación. De esta forma, se espera la generación de rutas sintéticas confiables y reproducibles para una amplia variedad de derivados.
- II) Las rutas sintéticas propuestas están diseñadas en torno a reacciones novedosas y eficientes y se espera que permitan la obtención nuevos intermediarios y productos no reportados en la literatura, aportando de esta

forma, valiosa información al estudio sintético del núcleo indazol, su funcionalización y empleo en el marco del estudio del receptor 5-HT₆.

III) Los requisitos estructurales que presentan los ligandos indazólicos diseñados provienen de modelos farmacofóricos para el receptor 5-HT₆ y de los estudios de diseño y síntesis de ligandos indolsulfonamidas realizados por nuestro grupo de investigación, de los cuales se derivan las siguientes características esenciales, - Tanto para los compuestos de la Serie I como para los de la Serie II:

- 1) El sustituyente Ar₁ debe presentar un dominio aromático, tal que ejerza interacciones hidrofóbicas con el receptor 5-HT₆.
- 2) El sustituyente Ar₂ debe ser un grupo aril sulfonilo *p*-sustituido, donde la porción sulfonílica funcione como un aceptor de puentes de hidrógeno.
- 3) Se pretende estudiar la influencia de los sustituyentes en posición 2 del grupo Ar₁, donde preferentemente, los grupos deben ser donores de electrones con el fin de aumentar el pKa del átomo de nitrógeno piperazínico ionizable.
- 4) Se desea estudiar la influencia de distintos sustituyentes en la posición *para* respecto al anillo bencénico del grupo Ar₂, donde sustituyentes como yodo, metilo y naftilo han presentado buenos resultados en investigaciones previas.
- 5) Se desea estudiar el efecto de diferentes grupos en la posición 5 del anillo indazólico, siendo de mayor interés los sustituyentes halógenos y los sustituyentes oxigenados que emulan la estructura de la serotonina endógena.

IV) En la Serie II, se plantea la remoción del grupo hidroxilo de la posición 2 de la cadena alifática con el fin de estudiar la importancia de éste en el entorno químico de los ligandos y en la interacción de las moléculas con el receptor 5-HT₆.

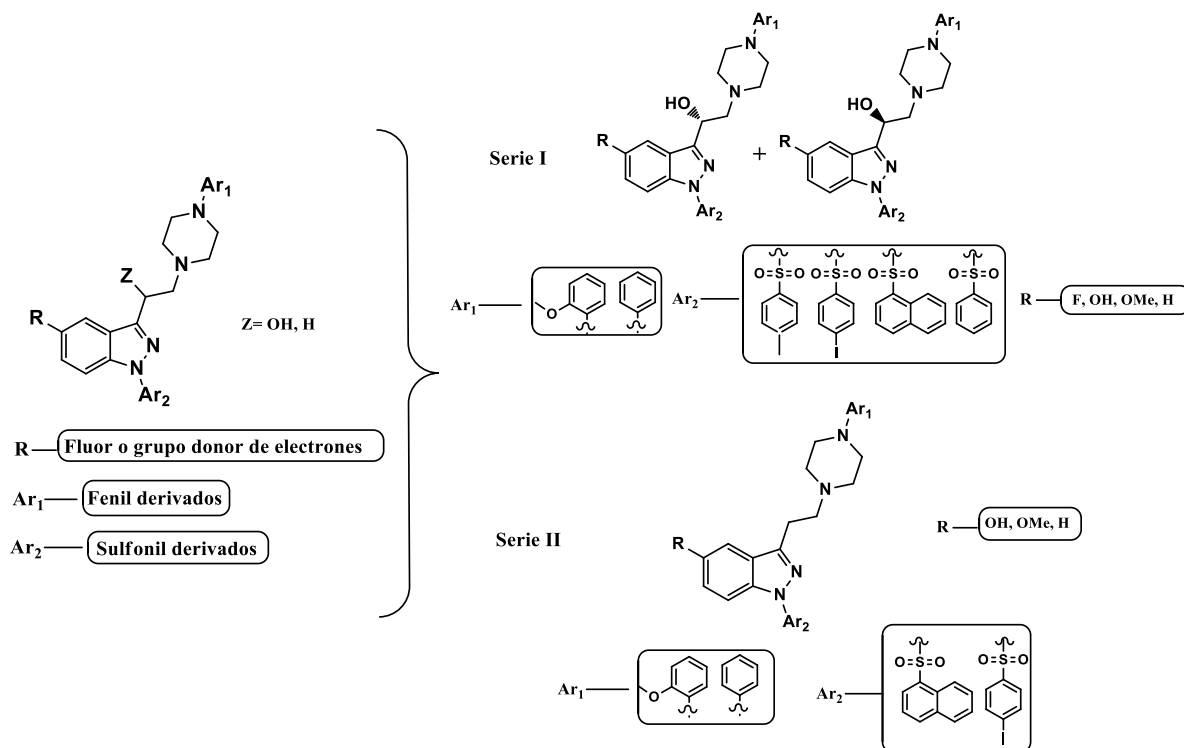


Figura 32. Diseño de nuevos ligandos antagonistas del receptor 5-HT₆ basados en el núcleo de indazol. Serie I: derivados de *N*-arilsulfonilindazoletanoles y Serie II: derivados de *N*-arilsulfonilindazoletanos.

1.3 Hipótesis

Basado en los antecedentes sobre la necesidad de desarrollar nuevas rutas sintéticas que otorguen un mayor conocimiento sobre la funcionalización del núcleo indazol y a las características estructurales que deben poseer los ligandos antagonistas del receptor 5-HT₆ y sumado a los trabajos previos realizados por nuestro grupo de investigación, la hipótesis que se postula es:

Por medio de una novedosa y eficiente ruta sintética, que tiene como etapa clave un acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, será posible la obtención de nuevos compuestos indazólicos derivados de *N*-arilsulfonilindazoletanoles y *N*-arilsulfonilindazoletanos, los cuales actuarían como potenciales

antagonistas del receptor 5-HT₆, en estudios de determinación de la afinidad y del perfil farmacológico en el receptor a realizarse con posterioridad a este trabajo.

1.4 Objetivo General

Aportar al conocimiento de rutas sintéticas que lleven a la modificación química del anillo de indazol por medio de la obtención de derivados con potencial aplicación biológica.

1.4.1 Objetivos Específicos

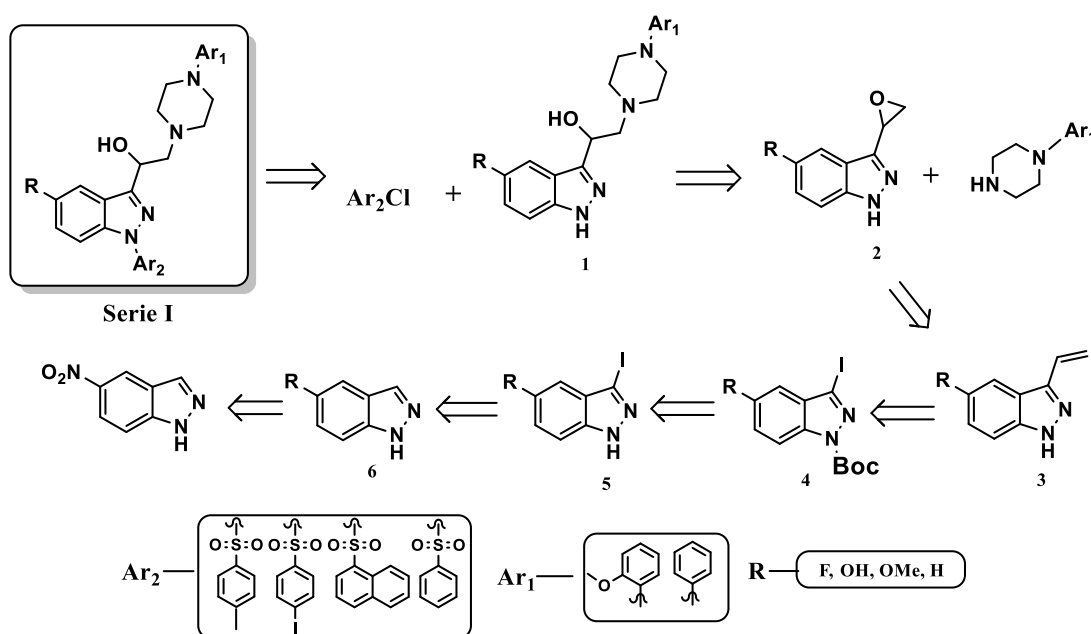
1. Diseñar y desarrollar una ruta sintética novedosa, eficiente y reproducible que permita el estudio general y específico sobre la funcionalización del núcleo indazol.
2. Llevar a cabo la funcionalización del anillo de indazol por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, que permita la inserción de una porción vinílica en la posición 3 del anillo indazólico.
3. Sintetizar y caracterizar estructuralmente los ligandos *N*-arilsulfonilindazoletanoles (Serie I).
4. Sintetizar y caracterizar estructuralmente los ligandos *N*-arilsulfonilindazoletanos (Serie II).
5. Optimizar las reacciones claves de cada serie de ligandos, a través del uso de técnicas convencionales y no convencionales.

1.5 Metodología

La obtención de los compuestos de las series I y II propuestos en los objetivos específicos, se realizará a través de reacciones tanto de química orgánica clásica como reacciones poco convencionales. La caracterización estructural se llevará a cabo mediante espectroscopía de RMN (^1H , ^{13}C), de IR y de HRMS. Adicionalmente, se realizarán mediciones de propiedades físicas como la temperatura de fusión y solubilidad entre otras.

1.5.1 Síntesis Serie I: Derivados de *N*-arilsulfonilindazoletanoles

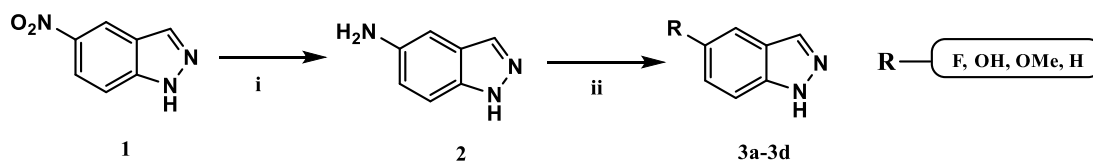
El esquema retrosintético planteado para la preparación de los derivados de la Serie I (Esquema 25) muestra que las moléculas objetivo se obtendrían por una desconexión del enlace sulfonamida a partir de los equivalentes sintéticos que corresponderían al indazol sustituido 1 y a los respectivos cloruros de sulfonilo de origen comercial. A su vez, un análisis funcional retrospectivo del intermediario 1, entrega como equivalentes sintéticos el epóxido 2 y las arilpiperazinas respectivas de carácter comercial. El análisis funcional retrospectivo del epóxido 2 entrega como equivalente sintético lógico el vinil indazol 3, el cual podría ser obtenido a partir de los 3-yodoindazol-5-sustituidos *N*-protegidos por Boc respectivos 4. Los 3-yodoindazol-5-sustituidos podrían a su vez ser obtenidos a partir de los 5-indazol sustituidos respectivos 6, los que finalmente se obtendrían a partir del comercialmente disponible 5-nitroindazol.



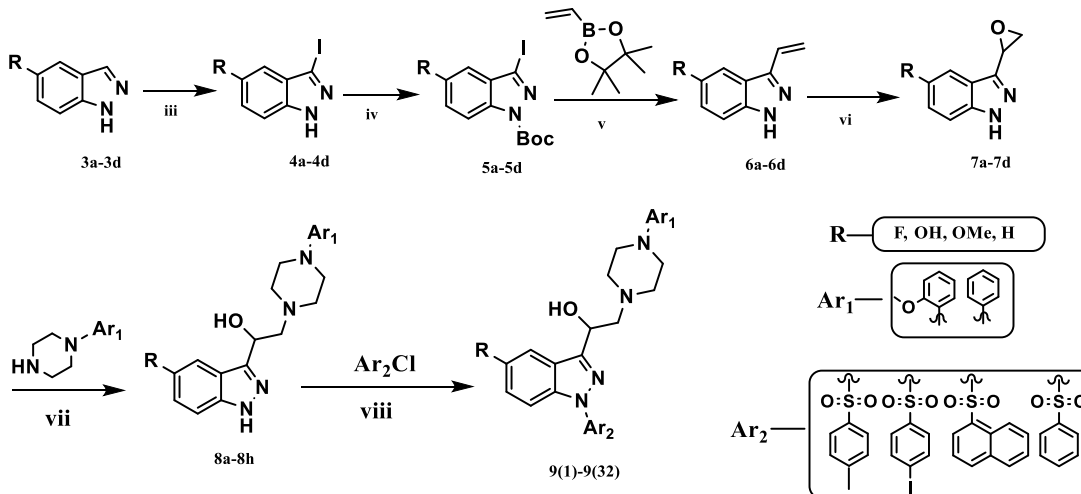
Esquema 25. Análisis retrosintético para la obtención de los compuestos de la Serie I.

El esquema retrosintético planteado para la Serie I implica la síntesis de 32 moléculas. A continuación, se presenta un esquema sintético el cual contempla una secuencia de reacciones tendientes a obtener los derivados propuestos (Esquema 26):

A)



B)



Esquema 26: Síntesis de derivados *N*-arilsulfonilindazoletanoles. Reactivos y condiciones: A) (i) Fe, CaCl₂, EtOH/H₂O, 0 °C, 30 min; (ii) NaNO₂/H₂O, MeOH/HCl, 0 °C, 30 min; H₂O/calentamiento o Cux, 60-100 °C; B) (iii) I₂, KOH/DMF; (iv) Boc, Et₃N, ultrasonido (v) Pd(PPh₃)₄/Na₂CO₃, 1,4-dioxano, uw, 140 °C; (vi) 1 mol % MnSO₄, t-BuOH, 10 eq. H₂O₂, NaHCO₃, buffer pH 8,0, 1 h; (vii) H₂O, 5-24 h, rt ;(viii) Et₃N, ultrasonido

En una primera etapa, se procederá a la elaboración de los fragmentos **3a-3d** en 2 pasos representados en el Esquema 26 A. Estos fragmentos son formados mediante la reducción del grupo nitro aromático^{114,115} para obtener la amina derivada y sobre ésta, desarrollar condiciones de diazotación¹¹⁶ y posterior aplicación de reacciones de Sandmeyer¹¹⁷.

La segunda etapa, la cual está representada por el Esquema 26 B, contempla una reacción de yodación de los anillos indazólicos **3a-3d**³¹ para obtener los

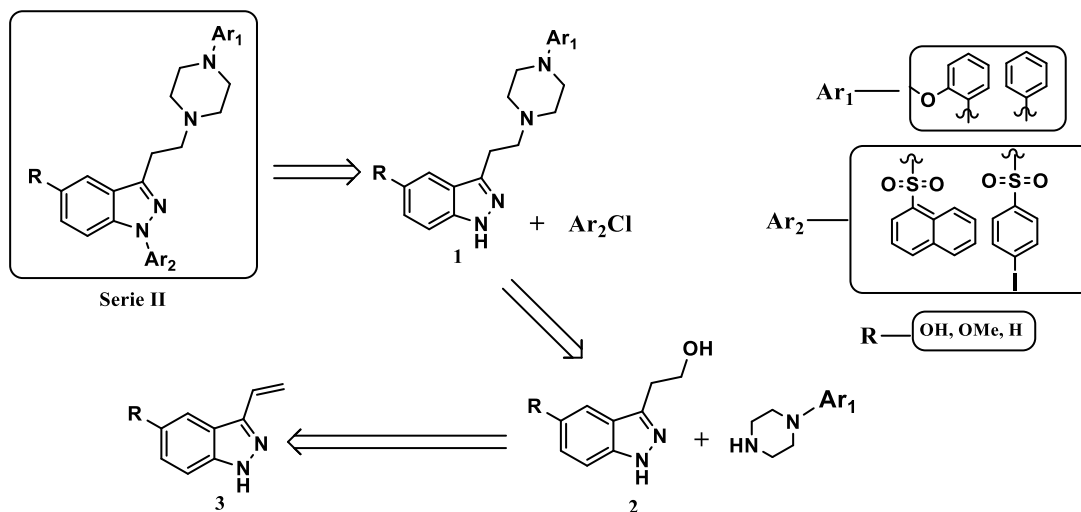
compuestos indazólicos iodados **4a-4d**, los que posteriormente serán protegidos utilizando Boc¹¹⁸, generando los intermediarios **5a-5d** los cuales serán sometidos a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, utilizando pinacolvinilboronato como éster borónico, tetraquis trifenilfosfina paladio como catalizador y carbonato de sodio como base^{34,119} obteniendo de esta forma los compuestos **6a-6d**. Posteriormente, el doble enlace terminal será sometido a una reacción de epoxidación¹²⁰ para dar origen a los productos **7a-7d**, los cuales participarán de un ataque piperazínico quimioselectivo¹²¹, obteniéndose los productos **8a-8h** los que finalmente, por medio de una reacción de protección del átomo de nitrógeno N1 indazólico con cloruros de sulfonilo comerciales, utilizando ultrasonido,¹²² generarán los compuestos finales deseados **9(1)-9(32)**.

De la serie de compuestos finales sintetizados, se determinarán los derivados cabezas de serie según el modelo 3D-QSAR desarrollado anteriormente por el grupo de investigación¹²³. Estos compuestos serán sometidos a estudios de *binding* para determinar la afinidad que presentan por el receptor 5-HT₆ y a ensayos funcionales para determinar su agonismo o antagonismo por el receptor. Ambos estudios serán realizados por una entidad externa fuera del marco de esta tesis doctoral.

1.5.2 Síntesis Serie II: Derivados de *N*-arilsulfonilindazoletanos

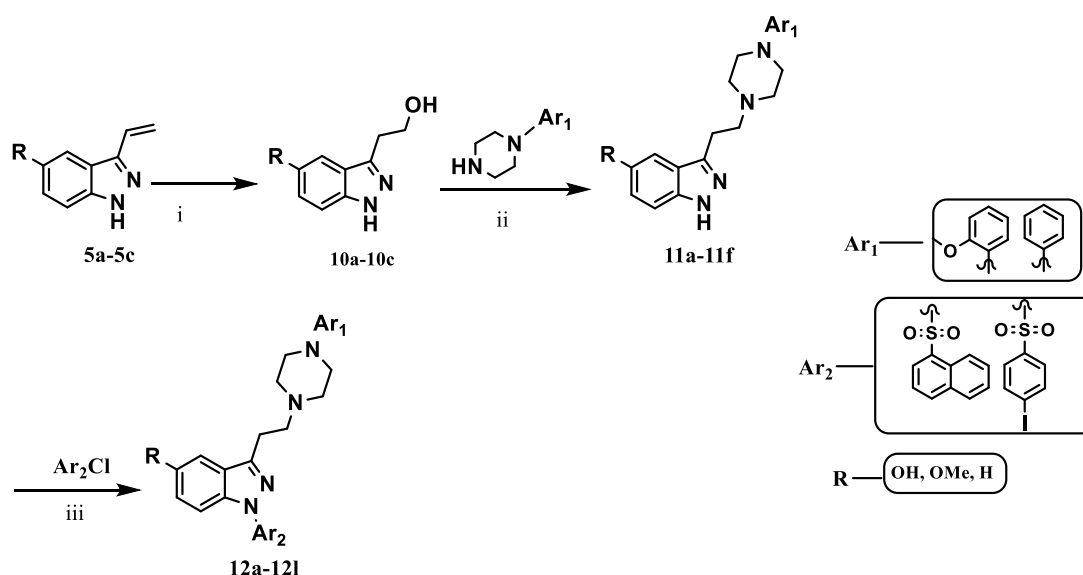
El esquema retrosintético planteado para los derivados de la Serie II (Esquema 27) muestra que las moléculas objetivo se obtendrían por una desconexión del enlace sulfonamida a partir de los equivalentes sintéticos que corresponderían a los indazoles sustituidos **1** y a los respectivos cloruros de sulfonilo de carácter comercial. A su vez, el análisis funcional retrospectivo del intermediario **1**, entrega como posibles equivalentes sintéticos a los

etanolindazoles **2**, los vinilindazoles **3** y las arilpiperazinas respectivas de origen comercial. A continuación, un análisis funcional retrospectivo de los etanolindazoles **2** entrega como equivalente sintético lógico al vinil indazol **3**, el cual podría ser obtenido a partir de 5-nitroindazol (comercial), como se mostró en el Esquema 26.



Esquema 27. Análisis retrosintético para obtener los compuestos de la **Serie II**.

A partir del esquema retrosintético planteado, se propone la síntesis de doce moléculas correspondientes a la **Serie II**, lo cuál se lleva acabo siguiendo la secuencia de reacciones mostradas en el esquema 28:



Esquema 28. Síntesis de derivados *N*-arilsulfonilindazoletanos. Reactivos y condiciones: (i) 1) py-BH_3 , I_2 , CH_2Cl_2 , rt, 2 h. 2) MeOH, 20 % NaOH, 30 % H_2O_2 , rt. 2 h. (ii) 1) MsCl, Et_3N , KOH/ H_2O 2) K_2CO_3 , *i*-PrOH. (iii) Et_3N , ultrasonido.

Se procederá a la elaboración de los fragmentos **10a-10c** en tres pasos de reacción. El primer paso de reacción involucra a los vinilindazoles **5a-5c**, cuya síntesis fue presentada al desarrollar la **Serie I**. Éstos serán sometidos a hidroborcación¹²⁴ para obtener los respectivos indazoletanos **10a-10c**, los cuales, en una etapa posterior, que involucra la mesilación del grupo alcohol¹²⁵ y una posterior reacción de desplazamiento de éste por medio de arilpiperazinas comerciales¹²⁶, dará origen a los compuestos **11a-11f**. Estos derivados serán protegidos en el N1 del anillo de indazol utilizando cloruros de sulfonilo comercialmente disponibles¹²², para generar finalmente los compuestos **12a-12l**.

Capítulo II

2. Parte Experimental

2.1 Reactivos

1-*H*-indazol, 5-nitro-1*H*-indazol, 5-bromo-1*H*-indazol, 5-fluoro-1*H*-indazol, 5-cloro-1*H*-indazol, 5-metil-1*H*-indazol, 5-metoxi-1*H*-indazol, 5-ciano-1*H*-indazol, 5-amino-1*H*-indazol, tert-butiloxycarbonol (Boc), pinacol vinilboronato, tetrakis-trifenilfosfina paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), fueron adquiridos de AK Scientific. Hidróxido de potasio, bisulfito de sodio, ácido clorhídrico, sulfato de magnesio anhidro, carbonato de sodio, cloruro de sodio, dihidropirano (DHP), *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS), solución complejo 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil cloruro de magnesio-cloruro de litio ($\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$) 1,0 M en THF, isopropil cloruro de magnesio-cloruro de litio ($i\text{-PrMgCl} \cdot \text{Li} \cdot \text{Cl}$), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH), benzaldehído, ácido benzoico, difenil amina, ácido trifluoroacético (TFA), hidróxido de sodio, 1-(2-metoxifenil)piperazina, 2-bromoacetato de metilo, carbonato de potasio, hidruro de litio y alumnino, diacetato de (5-difenilfosfanil-9,9-dimetilxanten-4-il)-difenilfosfano paladio(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XanthPhos}$), diacetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), cloruro de bistrifenilfosfina paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), cloruro de 1,2-bis(difenilfosfinaetano)nickel(II) ($\text{NiCl}_2/\text{dppe}$), trifenilfosfina (PPh_3), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), fosfato de potasio tribásico, ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), solución de agua oxigenada al 30 %, diciclohexilcarbodiimida (DCC), ácido-2-picolínico ($2\text{-pyCO}_2\text{H}$), bis(trifluorometanosulfonato) de manganeso ($\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$), trifloruro de boro dietileterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), *N*-bromosuccinimida (NBS), hidruro de sodio 60% en aceite mineral, *n*-butillitio 2,5 M en THF, cloruro de oxalilo ($(\text{COCl})_2$), ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), Dess-Martin periodinano (DMP), yodobenceno diacetato ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$), 2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-iloxi (TEMPO), clorocromato de piridinio (PCC), cloruro de mesilo (MsCl), cloruro de tosilo

(TsCl), fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. Todos los reactivos fueron utilizados sin purificación previa, a excepción de MCPBA, el cual se purificó utilizando el procedimiento F.

2.2 Disolventes

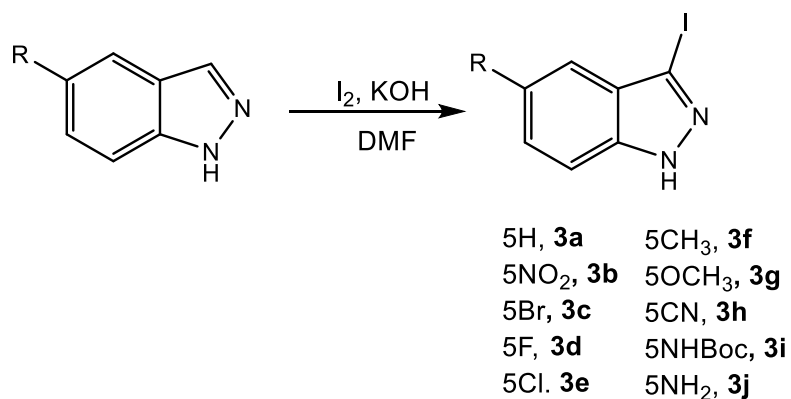
Acetona, cloroformo, diclorometano (DCM), dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, éter etílico, *n*-hexano, metanol, tetrahidrofurano anhidro (THF), trietilamina anhidra, acetato de etilo y acetonitrilo fueron adquiridos de Merck. Terc-butanol fue obtenido de Sigma-Aldrich. Todos los disolventes utilizados fueron grado p.a. y no fueron tratados previo a su uso.

2.3 Equipamiento

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{29}Si fueron obtenidos en un equipo Bruker Advance a 400 MHz utilizando solventes deuterados tales como cloroformo-*d*, DMSO-*d*6 o acetona-*d*6. Tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0$ ppm) fue empleado como estándar interno. Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un equipo Jasco FT-IR 4200 Spectrometer utilizando pastillas de KBr o sobre un Jasco ATR PRO 450-S. Los espectros de UV-vis fueron adquiridos en un equipo PerkinElmer Lambda 35UV/VIS spectrometer. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato SMP3 Stuart Scientific.

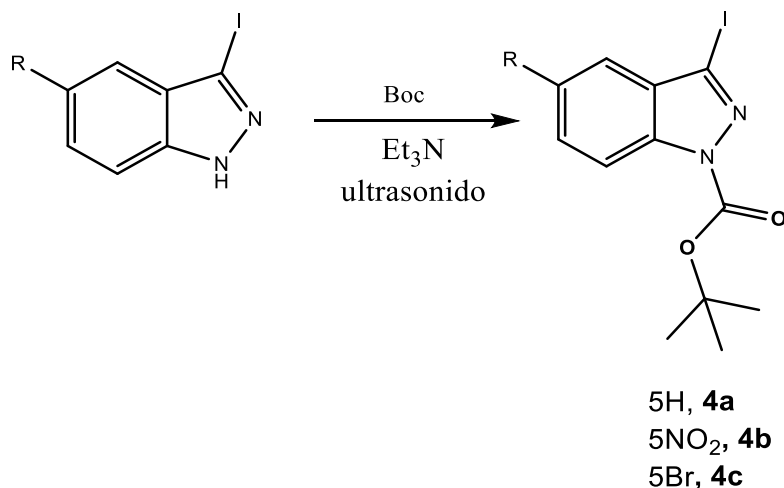
2.4 Procedimientos generales

2.4.1 Procedimiento A- preparación de 3-iodoindazoles desde indazoles 5-sustituídos



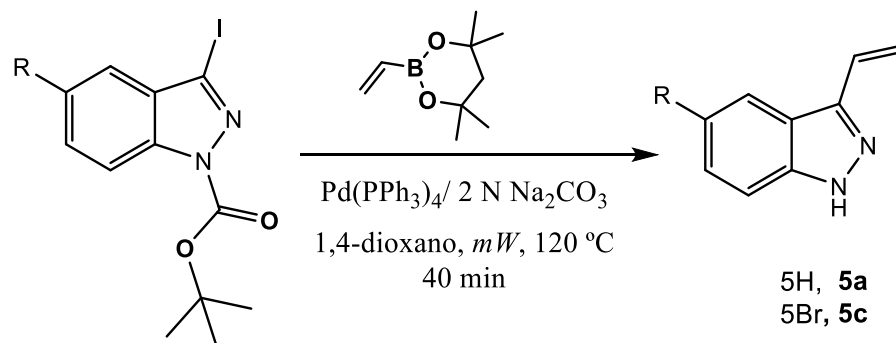
Un balón de fondo redondo fue cargado con el respectivo 1-*H*-indazol 5-sustituído (1 eq.), I₂ (2 eq.) y KOH (3,7 eq) en DMF (0,28 mL por mmol). El sistema fue puesto bajo agitación por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción fue detenida usando una disolución acuosa saturada de NaHSO₃, formándose un precipitado. El precipitado fue filtrado al vacío y lavado con H₂O (3x30 mL). El sólido fue dejado secar en estufa al vacío a 30 °C toda una noche. Los productos crudos obtenidos se ocuparon directamente para el siguiente paso de reacción, sin ser sometidos a purificación.

2.4.2 Procedimiento B- preparación de N₁-Boc-3-iodo-1*H*-indazoles 5-sustituídos desde 3-iodo-1*H*-indazoles-5-sustituídos.



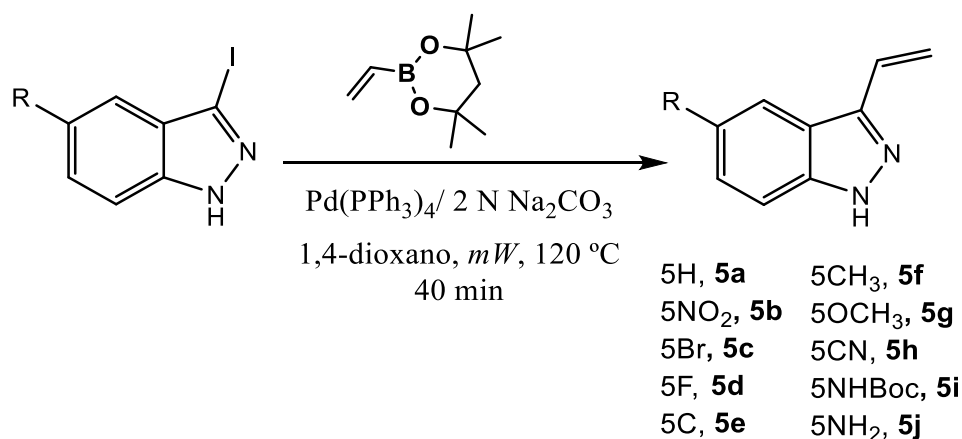
Una mezcla formada por el 3-iodo-1*H*-indazol a elección (1 eq.), Boc (1,15 eq.) y Et₃N (cantidad necesaria para una parcial disolución) fue puesta bajo irradiación de ultrasonido por 10 min. La solución resultante fue neutralizada usando HCl 1N y luego se extrajo utilizando CH₂Cl₂ (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas usando MgSO₄ (anh.) y el disolvente fue removido al vacío usando un evaporador rotatorio. Los productos crudos obtenidos se ocuparon directamente para el siguiente paso de reacción, sin ser sometidos a purificación.

2.4.3 Procedimiento C.1- preparación de 3-vinil-1*H*-indazoles 5-sustituídos desde N₁-Boc-3-iodo-1*H*-indazoles 5-sustituídos



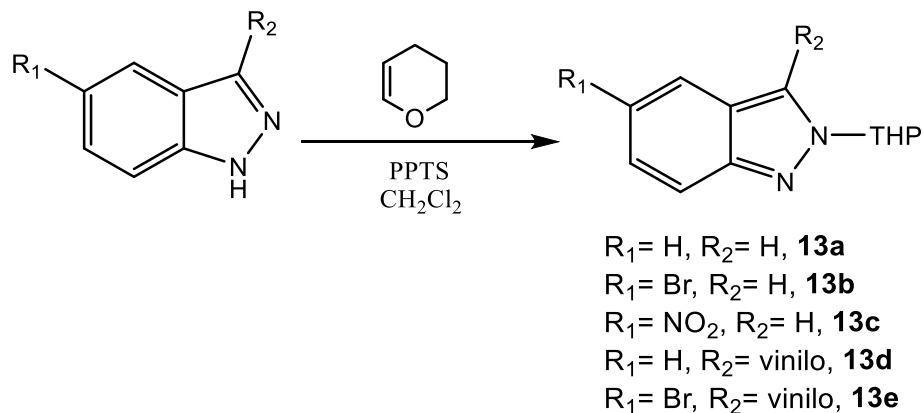
Una mezcla de N₁-Boc-3-iodo-1*H*-indazol a elección (1 eq.), pinacol vinil boronato (2 eq.), tetrakis trifenílfosfina paladio (0,05 eq.), una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 N (2 mL) y 1,4-dioxano (7 mL), fue puesta en un tubo de vidrio para microondas y purgada con nitrógeno. El tubo cerrado fue puesto bajo irradiación de microondas a 120 °C por 40 min. Después de que la irradiación fue completada, la reacción fue detenida agregando 50 mL de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica fue extraída utilizando acetato de etilo (3x30 mL) y la combinación de las porciones orgánicas fueron secadas usando MgSO₄ (anh.), mientras que el solvente fue removido al vacío usando un evaporador rotatorio, lo cual otorgó un crudo aceitoso de color café. El aceite fue purificado por columna cromatográfica en silica gel (*n*-hexano/acetato de etilo 7:3 vol/vol).

2.4.4 Procedimiento C.2- preparación de 3-vinil-1*H*-indazoles 5-sustituídos desde 3-iodo-1*H*-indazoles 5-sustituídos.



Una mezcla de 3-iodo-1*H*-indazol a elección (1 eq.), pinacol vinil boronato (2 eq.), tetrakis trifenilfosfina paladio (0,05 eq.), una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 N (2 mL) y 1,4-dioxano (7 mL), fue puesta en un tubo de vidrio para microondas y purgada con nitrógeno. El tubo cerrado fue puesto bajo irradiación de microondas a 120 °C por 40 min. Después de que la irradiación fue completada, la reacción fue detenida agregando 50 mL de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica fue extraída utilizando acetato de etilo (3x30 mL) y la combinación de las porciones orgánicas fueron secadas usando MgSO₄ (anh.) mientras que el solvente fue removido al vacío usando un evaporador rotatorio, otorgando un crudo aceitoso de color café. El aceite fue purificado por columna cromatográfica en silica gel (*n*-hexano/acetato de etilo 7:3 vol/vol).

2.4.5 Procedimiento D- preparación de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)- 2H-indazoles 3,5-sustituídos desde 1H-indazoles 3,5-sustituídos



Una solución de indazol 3,5 sustituido a elección (1 eq.), DHP (3 eq.) y PPTS (0,1 eq) en CH₂Cl₂ fue puesta bajo agitación. El progreso de la reacción fue seguido por TLC, hasta el cosumo total del sustrato de partida. La reacción fue detenida agregando CH₂Cl₂ y una solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica fue extraída utilizando CH₂Cl₂ (3X30 mL) y la combinación de las porciones orgánicas fueron secadas usando MgSO₄ (anh.), mientras que el solvente fue removido al vacío usando un evaporador rotatorio. El crudo aceitoso fue purificado por columna cromatográfica en silica gel (*n*-hexano/acetato de etilo 3:1).

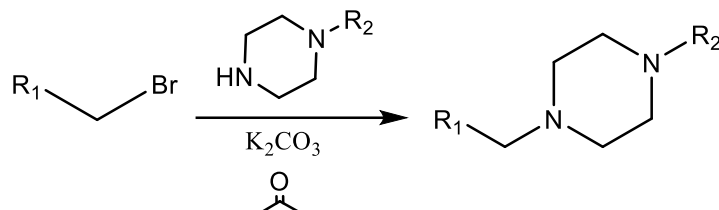
2.4.6 Procedimiento E- preparación de *TMPMgCl.LiCl*

En un matraz de fondo redondo seco y purgado con nitrógeno, equipado con un agitador magnético y cargado con una solución recién titulada de *iPrMgCl.LiCl* (10 mL, 1 M en THF, 10 mmol).¹²⁷ Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) (1,78 mL, 10,5 mmol, 1,05 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por reacción con benzaldehído (hasta que las señales de 2-metil-1-fenilpropan-1-ol no se observaron en el espectro de RMN ¹H, ca. 48 h). La solución *TMPMgCl.LiCl* se tituló usando ácido benzoico (61 mg, 0,5 mmol) en THF seco (1 mL) y 4-(fenilazo)difenilamina (3 mg) como indicador (el color cambia de anaranjado a morado)¹²⁸

2.4.7 Procedimiento F- purificación del *mCPBA*

En un balón de 100 mL, protegido de la luz y bajo atmósfera de N₂, se disolvió *mCPBA* comercial (75 %, estabilizado con ácido *m*-clorobenzoico acuoso) en CH₂Cl₂ seco. Dicho balón se llevó a -20 °C durante 12 horas y posteriormente se filtró su contenido al vacío, con precaución de no exponer el producto a la luz. Rápidamente, se descartó el sólido filtrado que corresponde al ácido *m*-clorobenzoico y la fracción disuelta se concentró en un evaporador rotatorio a temperatura ambiente y protegido de la luz, para obtener *mCPBA* puro.¹²⁹ Este último se almacenó a -20 °C, y se tuvo la precaución de ambientarlo previo a su uso.

2.4.8 Procedimiento G- acoplamiento piperazinico sobre bromuros de alquilo.



$R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{metoxifenil}$, **17**

$R_1 = \text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R_2 = \text{metoxifenil}$, **18**

$R_1 = \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R_2 = \text{metoxifenil}$, **20**

$R_1 = \text{Indol-3-yl}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R_2 = \text{metoxifenil}$, **25a**

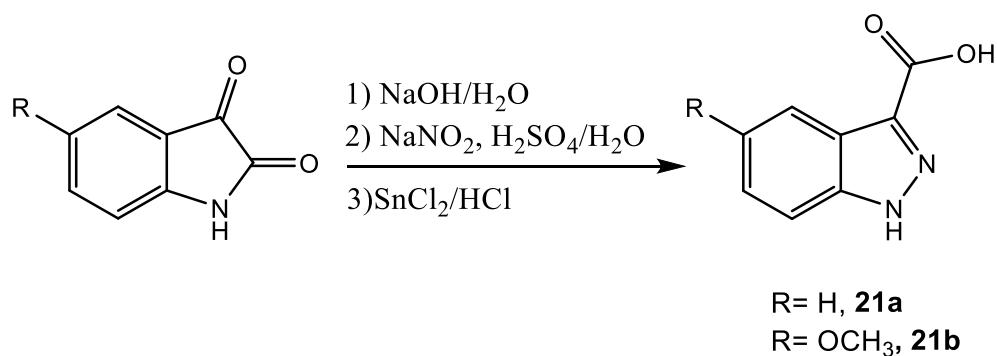
$R_1 = \text{Indol-3-yl}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R_2 = \text{piperidil}$, **25b**

$R_1 = \text{Indol-3-yl}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $R_2 = \text{piperonil}$, **25c**

Un balón de fondo redondo fue cargado con el respectivo bromuro de alquilo (1 eq.), la respectiva piperazina *N*-sustituida (1 eq.) y K_2CO_3 (3 eq.) en acetona (24 mL por mmol). El sistema fue puesto bajo agitación tras lo que se observó rápidamente la formación de un precipitado. Se siguió la reacción por TLC hasta la desaparición de los sustratos de partida, tras lo cual, se eliminó el disolvente utilizando un evaporador rotatorio, obteniéndose un residuo sólido, al cual se le adicionó agua, para posteriormente ser extraído utilizando acetato de etilo (3x40 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas usando MgSO_4 (anh.) y el disolvente fue removido al vacío usando un evaporador rotatorio. Los productos **18** y **20** fueron purificados por cromatografía en

columna, mientras que los productos crudos obtenidos **17**, **25 a-c** se ocuparon directamente para el siguiente paso de reacción, sin ser sometidos a purificación.

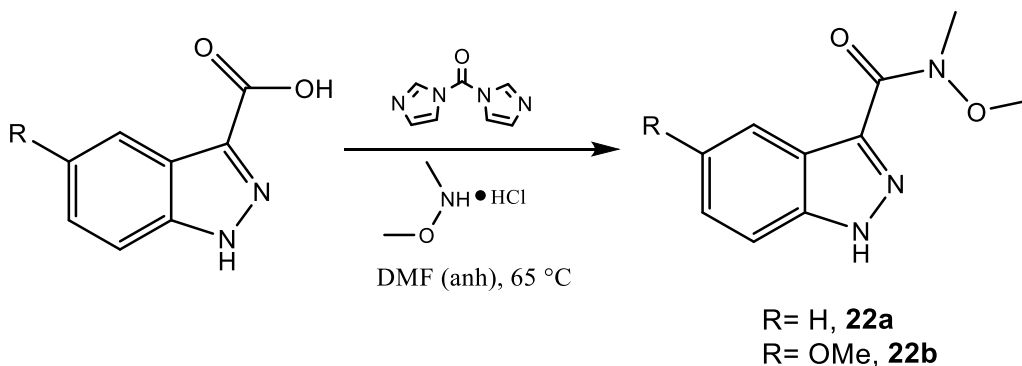
2.4.9 Procedimiento H- síntesis de 1*H*-indazol-3-acido carboxílicos a partir de isatinas 5-sustituidas.



En un balón de 2 bocas se colocó la respectiva isatina (1 eq.) y una solución compuesta por NaOH (1,05 eq.) y H₂O (0,7 mL por mmol de NaOH). La solución se dejó agitar a 50 °C hasta el consumo total de la isatina (el progreso reacción fue seguido utilizando TLC). Posteriormente, se deja enfriar la mezcla hasta 0 °C y se le adiciona una solución acuosa fría de nitrito de sodio (1 eq.) (0,33 mL por mmol de nitrito de sodio) seguida de la adición gota a gota de una solución de H₂SO₄ (1,9 eq.) en agua (14,5 mL por mL de H₂SO₄), controlando que la temperatura no supere los 4 °C. Luego de completada la adición, la reacción se agita por 1 h. Posteriormente, se adiciona una solución fría compuesta por cloruro de estaño dihidratado (2,4 eq.) y HCl (0,38 mL por mmol de cloruro de estaño) dejando la mezcla agitar por 16 horas. El precipitado obtenido correspondiente al ácido 3-indazol carboxílico deseado,

el cual se filtra al vacío y se lava con abundante agua. Finalmente, el precipitado es puesto a secar en una estufa al vacío durante 24 h.

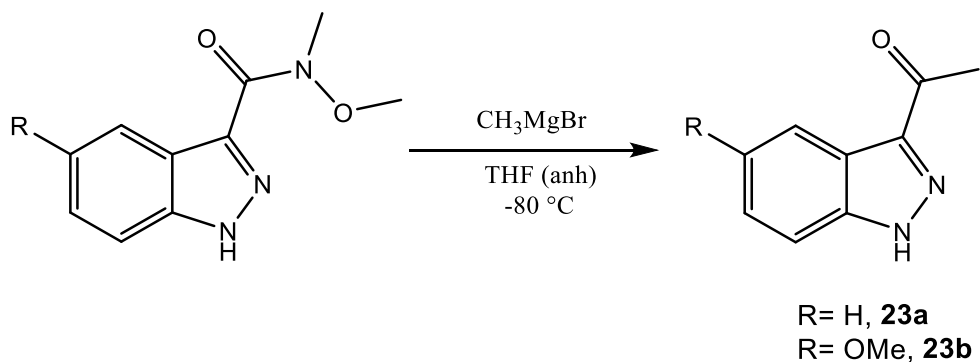
2.4.10 Procedimiento i- síntesis de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamidas a partir de ácidos-1*H*-3-indazolcarboxílicos-5-sustituidos



En un balón de fondo redondo, se colocó el respectivo ácido-1*H*-3-indazolcarboxílico (1 eq.) y un agitador magnético. El sistema fue provisto de un septum y puesto bajo atmósfera inerte, tras lo cual se adicionó DMF anhidra (10 mL por gramo de precursor) hasta lograr completa disolución. Posteriormente, de forma rápida y en una sola porción se agregó CDI, observándose burbujeo. El sistema fue puesto nuevamente bajo atmósfera inerte, y luego de 15 minutos, se calentó la disolución a 65 °C por 2 h. Posteriormente, se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente, tras lo que se adicionó cloruro de *N,O*-dimetilhidroxiamida (1,75 eq.) disuelto en una mínima cantidad de DMF anhidra. Se dejó agitar el sistema a 65 °C toda la noche, tras lo cual se detiene la reacción adicionando abundante agua. Posteriormente, al crudo de reacción se le realiza una extracción utilizando CH_2Cl_2 , y las fases orgánicas combinadas fueron secadas usando MgSO_4 (anh.). El disolvente fue removido al vacío usando un evaporador rotatorio, tras lo que se obtuvo un aceite, el cual se vertió sobre agua fría, observándose un abundante precipitado de color blanco correspondiente a la *N*-metoxi-*N*-metil-

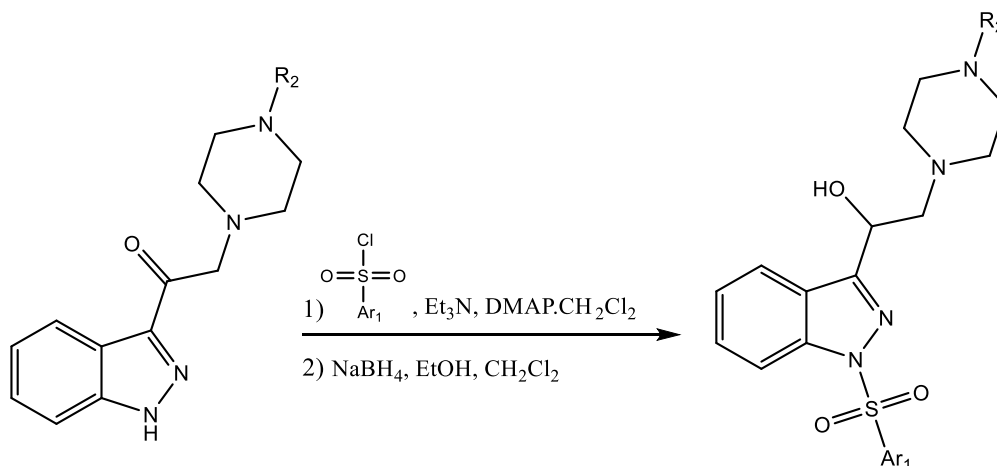
1*H*-indazol-3-carboxamida deseada, la cual se filtró para posteriormente ser secada en una estufa al vacío por 24 h.

2.4.11 Procedimiento J- síntesis de 1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-onas a partir de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamidas



En un balón de fondo redondo, se colocó la respectiva *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (1 eq.) y un agitador magnético. El sistema fue provisto de un septum y puesto bajo atmósfera inerte, tras lo cual se adicionó THF anhidro (10 mL por gramo de precursor). Posteriormente el sistema fue puesto a -80 °C utilizando una mezcla compuesta de N₂ líquido y AcOEt sobre un termo Dewar, tras lo cual se adicionó gota a gota CH₃MgBr 3 M (5 eq.). La solución se mantuvo bajo agitación a -80 °C por 1 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación por 1 h adicional. La reacción se detuvo adicionando una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la fase orgánica se extrajo utilizando AcOEt. Posteriormente, la fase orgánica obtenida fue secada sobre MgSO₄ (anh.) y concentrada utilizando un evaporador rotatorio, obteniendo de esta forma la 1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona deseada.

2.4.12 Procedimiento K- síntesis de *N*-arilsulfonilpiperazinil-indazoletanoles a partir de piperazin-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-onas



Ar_1 = 2-naftil, R_2 = 2-metoxifenil , **26a**

Ar_1 = 4-iodofenil, R_2 = 2-metoxifenil , **26b**

Ar_1 = 2,4-dimetoxifenil, R_2 = 2-metoxifenil , **26c**

Ar_1 = 2,4,6-trimetilfenil, R_2 = 2-metoxifenil , **26d**

Ar_1 = 3,4-dimetoxifenil, R_2 = 2-metoxifenil , **26e**

Ar_1 = 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina, R_2 = 2-metoxifenil , **26f**

Ar_1 = 2-naftil, R_2 = 2-piridil, **26g**

Ar_1 = 4-iodofenil, R_2 = 2-piridil, **26h**

Ar_1 = 2,4-dimetoxifenil, R_2 = 2-piridil, **26i**

Ar_1 = 2,4,6-trimetilfenil, R_2 = 2-piridil, **26j**

Ar_1 = 3,4-dimetoxifenil, R_2 = 2-piridil, **26k**

Ar_1 = 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina , R_2 = 2-piridil, **26l**

Ar_1 = 2-naftil, R_2 = piperonil, **26m**

Ar_1 = 4-iodofenil, R_2 = piperonil, **26n**

Ar_1 = 2,4-dimetoxifenil, R_2 = 2-piperonil, **26i**

Ar_1 = 2,4,6-trimetilfenil, R_2 = 2-piperonil, **26o**

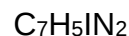
Ar_1 = 3,4-dimetoxifenil, R_2 = 2-piperonil, **26p**

Ar_1 = 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina,, R_2 = 2-piperonil, **26q**

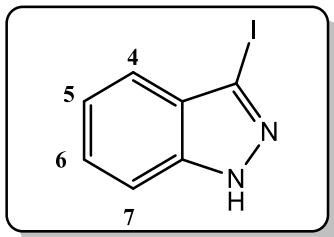
En un balón de fondo redondo se coloca la respectiva piperazin-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (1 eq.), el respectivo cloruro de arilsulfonilo (1,1 eq.) y CH₂Cl₂ (100 mL por mmol de precursor). El sistema es puesto bajo agitación, tras lo que se agregan consecutivamente Et₃N (2,3 eq.) y DMAP (0,5 eq.). El sistema se deja bajo agitación hasta la desaparición del sustrato de partida (tiempo límite: 2 h) tras lo cual se detuvo la reacción adicionando agua. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂, se secó con MgSO₄ anh. y se concentró utilizando un equipo evaporador rotatorio. Al crudo resultante se le adicionó rápidamente EtOH (80 mL por mmol de precursor) y una pequeña cantidad de CH₂Cl₂, hasta lograr completa disolución, tras lo cual se adicionó NaBH₄ (2 eq.). El sistema se puso bajo intensa agitación hasta no observar sustrato de partida por medio de un análisis de TLC en placa fina. La reacción se detuvo adicionando agua, y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂, se secó con MgSO₄ anh. y se concentró utilizando un equipo evaporador rotatorio. El crudo resultante se purificó por cromatografía en silica gel, obteniéndose de esta forma el *N*-arilsulfonilpiperazinil-indazoletanol deseado.

2.5 Datos experimentales.

2.5.1 3-iodo-1*H*-indazol. (3a)



Peso Molecular: 244,04 g/mol



Partiendo desde 1-*H*-indazol (3,00 g; 25,4 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color amarillo pálido (6,17 g; 100 %).

Pf: 136-138 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,50 (s, 1H, N-H); 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H7); 7,45 -7,40 (m, 2H, H6 y H4); 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H5).

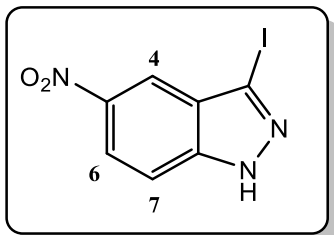
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 140,41; 127,22; 126,79; 121,23; 120,39; 110,51; 93,49.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3086 (NH); 424 (C-I).

2.5.2 3-iodo-5-nitro-1*H*-indazol. (3b)



Peso Molecular: 289,03 g/mol



Partiendo desde 5-nitro-1-*H*-indazol (3,00 g; 18,4 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color amarillo pálido (5,31 g; 100 %).

Pf: 216-217 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 14,13 (s, 1H, NH); 8,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H4); 8,23 (dd, *J* = 9,2 y 2,1 Hz, 1H, H6); 7,75 (d, *J* = 9,2, 1H, H7).

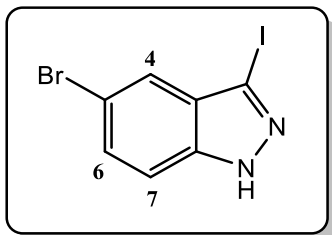
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 142,99; 142,52; 126,77; 122,42; 118,57; 112,18; 97,67.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3200 (NH); 1600 (NO₂); 424 (C-I).

2.5.3 3-iodo-5-bromo-1*H*-indazol. (3c)



Peso Molecular: 322,93 g/mol



Partiendo desde 5-bromo-1-*H*-indazol (1,00 g; 5,07 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color amarillo pálido (1,63 g; 100 %).

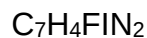
Pf: 209-210 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,69 (s, 1H, NH); 7,60 (s, 1H, H4); 7,57-7,50 (m, 2H, H6 y H7).

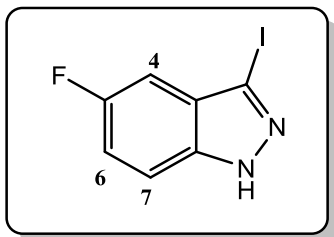
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 139,24; 129,98; 128,46; 122,59; 113,46; 112,74; 92,47.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3124 (NH); 424 (C-I and C-Br).

2.5.4 3-iodo-5-fluoro-1*H*-indazol. (3d)



Peso Molecular: 262,03 g/mol



Partiendo desde 5-fluoro-1-*H*-indazol (0,20 g; 1,47 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color café pálido (0,33 g; 87 %).

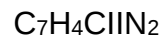
Pf: 158-159 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,61 (s, 1H, NH); 7,61 (dd, *J* = 9,0 y 4,1 Hz, 1H, H7); 7,32 (td, *J* = 9,1 y 2,1 Hz, 1H, H6); 7,17 (dd, *J* = 8,7 and 1,7 Hz, 1H, H4).

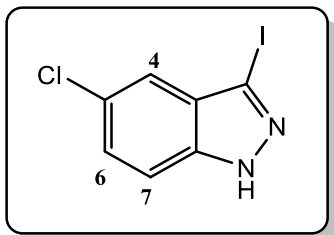
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 157,51 (d, *J* = 237,3 Hz); 137,56; 126,96 (d, *J* = 10,4 Hz); 116,84 (d, *J* = 27,5 Hz); 112,41 (d, *J* = 9,7 Hz); 104,44 (d, *J* = 24,2 Hz); 92,69 (d, *J* = 5,8 Hz)

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3171 (NH); 1165 (C-F); 424 (C-I).

2.5.5 3-iodo-5-bromo-1*H*-indazol. (3e)



Peso Molecular: 322,93 g/mol



Partiendo desde 5-cloro-1-*H*-indazol (0,20 g; 1,31 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color café pálido (0,33 g; 90%).

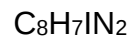
Pf: 182-183 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,69 (s, 1H, NH); 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H7), 7,46-7,40 (m, 2H, H4 y H6).

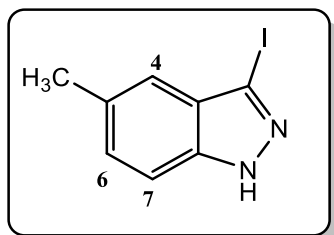
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 139,10; 127,82; 127,64; 125,77; 119,48; 112,51; 92,64.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3125 (NH); 710 (C-Cl); 424 (C-I).

2.5.6 3-iodo-5-metil-1*H*-indazol. (3f)



Peso Molecular: 258,06 g/mol



Partiendo desde 5-metil-1-*H*-indazol (0,20 g; 1,51 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color café pálido (0,36 g; 93 %).

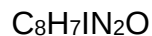
Pf: 159-160 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,37 (s, 1H, NH); 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H7); 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,18 (s, 1H, H6); 2,41 (s, 3H, CH₃).

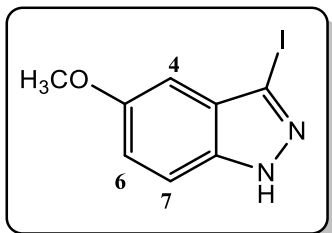
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 139,12; 130,43; 129,33; 127,10; 119,24; 110,31; 92,59; 20,91.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3186 (NH); 2916 (C-H); 424 (C-I).

2.5.7 3-iodo-5-metoxi-1*H*-indazol. (3g)



Peso Molecular: 274,06 g/mol



Partiendo desde 5-metoxi-1-*H*-indazol (0,20 g; 1,35 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color café pálido (0,34 g; 90 %).

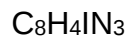
Pf: 162-163 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,36 (s, 1H, NH); 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H7); 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H6); 6,76 (s, 1H, H4); 3,82 (s, 3H, OCH₃)

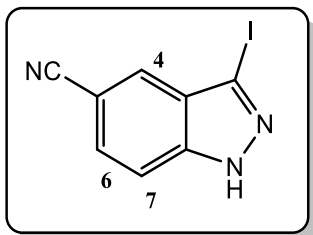
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 154,71; 136,16; 127,13; 119,51; 111,74; 99,24; 92,25; 55,45.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3185 (NH); 1288 (C-O); 424 (C-I).

2.5.8 3-iodo-5-ciano-1*H*-indazol. (3h)



Peso Molecular: 269,05 g/mol



Partiendo desde 5-ciano-1-*H*-indazol (0,20 g; 1,4 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto sólido de color blanco (0,34 g; 91 %).

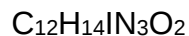
Pf: 206-207 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,99 (s, 1H, NH); 8,04 (s, 1H, H7); 7,73 (s, 2H, H4 y H6).

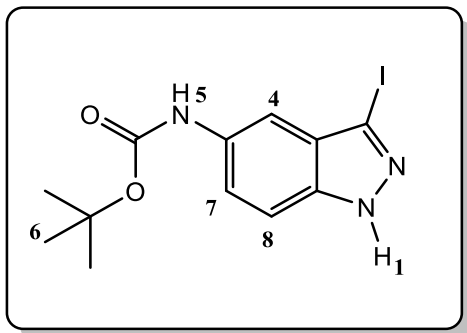
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 141,53; 129,27; 127,39; 126,73; 119,30; 112,25; 103,73; 95,36.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3340 (NH); 2283 (CN); 424 (C-I).

2.5.9 tert-butil-(3-iodo-1*H*-indazol-5-il) carbamato. (3i)



Peso Molecular: 359,01 g/mol



Partiendo desde tert-butil-(1*H*-indazol-5-il) carbamato (0,35 g; 1,5 mmol), usando el procedimiento A, se obtiene un producto cristalino de color café (0,29 g; 54 %).

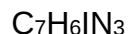
Pf: 181-182 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,35 (s, 1H, H1); 9,40 (s, 1H, H5); 7,70 (s, 1H, H4); 7,44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H8); 7,38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H7); 1,50 (s, 9H, OCH₃).

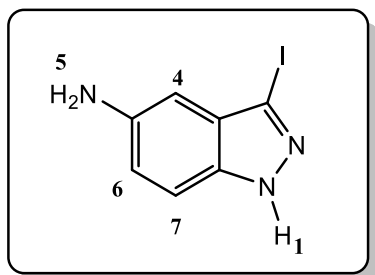
¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 153,05; 136,82; 133,63; 126,91; 120,89; 110,71; 107,38; 92,78; 79,04; 28,19.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3348 (NH); 1750 (C=O); 1157 (C-O); 424 (C-I).

2.5.10 3-iodo-5-amino-1*H*-indazol. (**3j**)



Peso Molecular: 259,05 g/mol



Una solución de (3-iodo-1-*H*-indazol-5-il) carbamato de terc-butilo (0,20 g; 0,56 mmol) (**3j**) y TFA (5 mL; 65,34 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. Después de agitar, la reacción se neutralizó a pH 7 usando NaOH 1 M y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y la eliminación del disolvente a vacío produjo un producto sólido de color negro (144 mg; 100 %).

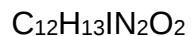
Pf: 178-179 °C

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 13,07 (s, 1H, H1); 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H7), 6,85 (dd, $J = 8,8$ and 1,7 Hz, 1H, H6); 6,44 (s, 1H, H4); 5,01 (s, 2H, H5).

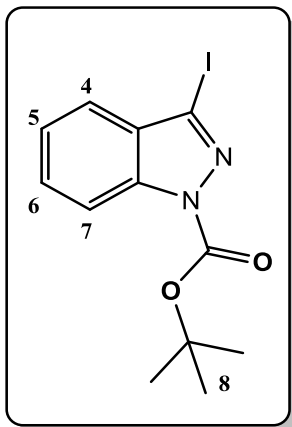
^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO-*d*6), δ (ppm): 143,46; 134,79; 127,96; 119,39; 110,91; 99,83; 90.59.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3375 (NH); 424 (C-I).

2.5.11 tert-butil-3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilato. (4a)



Peso Molecular: 344,15 g/mol



Partiendo desde 3-iodo-1-*H*-indazol (0,20 g; 0,82 mmol), usando el procedimiento B, se obtiene un producto cristalino de color amarillo (317 mg; 100 %).

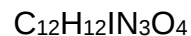
Pf: 93-95 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H7); 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H4); 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H6); 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H5); 1,71 (s, 9H, H8).

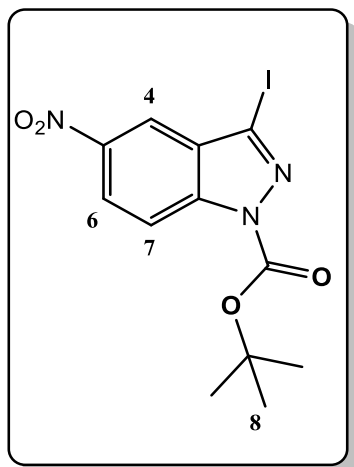
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 148,35; 139,59; 130,17; 129,98; 124,21; 121,96; 114,56; 102,95; 85,48; 28,18.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1728 (C=O); 1150 (C-O); 424 (C-I).

2.5.12 tert-butil 3-iodo-5-nitro-1*H*-indazole-1-carboxilato. (4b)



Peso Molecular: 389,15 g/mol



Partiendo desde 3-iodo-5-nitro-1-*H*-indazol (0,17 g; 0,78 mmol), usando el procedimiento B, se obtiene un producto sólido de color amarillo pálido (0,27 g; 100 %).

Pf: 144-145 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,49 (s, 1H, H4); 8,32 (s, 1H, H7); 8,25 (s, 1H, H6); 1,66 (s, 9H, H8).

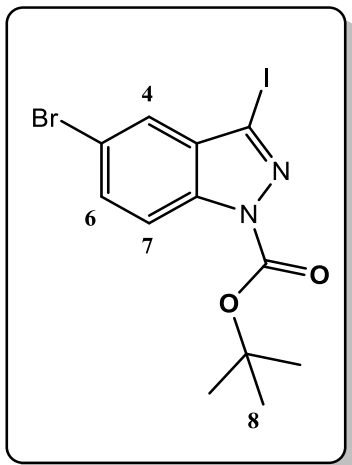
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 147,11; 144,13; 141,57; 129,78; 124,83; 118,31; 115,39; 105,88; 86,23; 27,56

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1750 (C=O); 1550 (C-NO₂); 1250 (C-O); 617 (C-I).

2.5.13 tert-butil 3-iodo-5-bromo-1*H*-indazole-1-carboxilato. (4c)

$C_{12}H_{12}BrIN_2O_2$

Peso Molecular: 423,05 g/mol



Partiendo desde 3-iodo-5-bromo-1-*H*-indazol (0,15 g; 0,69 mmol), usando el procedimiento B, se obtiene un producto sólido de color amarillo pálido (0,27 g; 100 %).

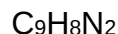
Pf: 152-153 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H7); 7,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H6); 7,64 (s, 1H, H4); 1,64 (s, 9H, H8).

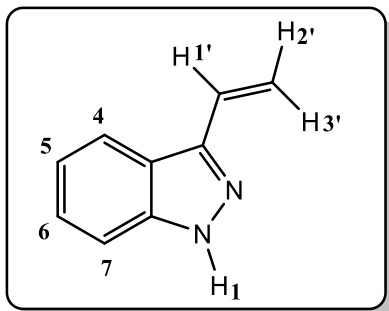
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 148,14; 138,67; 133,15; 131,89; 124,69; 117,56; 116,15; 101,11; 86,13; 28,23.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1750 (C=O); 1157 (C-O); 615 (C-Br) 424 (C-I).

2.5.14 3-vinil-1*H*-indazol. (5a)



Peso Molecular: 144,18 g/mol



Partiendo desde 3-iodo-1-*H*-indazol (**3a**) (0,17 g; 0,78 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido cristalino de color blanco (89 mg; 75 %).

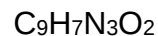
Pf: 104-105 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 11,32 (s, 1H, H1); 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H7); 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H4); 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H6); 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H5); 7,13 (dd, *J*_{trans} = 18,0 Hz y *J*_{cis} = 11,5 Hz, 1H, H1'); 6,16 (d, *J*_{trans} = 18,0 Hz, 1H, H3'); 5,58 (d, *J*_{cis} = 11,4 Hz, H2')

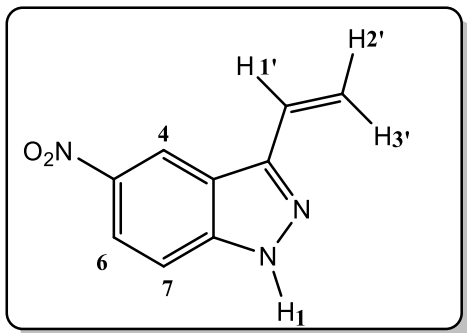
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144,18; 141,59; 128,90; 127,03; 121,48; 121,14; 121,00; 117,18; 110,30.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3047 (NH); 1620 (C=C).

2.5.15 5-nitro-3-vinil-1*H*-indazol. (**5b**)



Peso Molecular: 189,17 g/mol



Partiendo desde 5-nitro-3-iodo-1-*H*-indazol (**3b**) (0,20 g; 0,69 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido cristalino de color café claro (113 mg; 87 %).

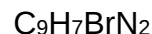
Pf: 166-168 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,75 (s, 1H, H1); 8,93 (s, 1H, H4); 8,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H7); 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H6); 7,14 (dd, *J*_{trans} = 17,8 Hz y *J*_{cis} = 11,4 Hz, 1H, H1'); 6,19 (d, *J*_{trans} = 17,8 Hz, 1H, H3'); 5,58 (d, *J*_{cis} = 11,4 Hz, H2').

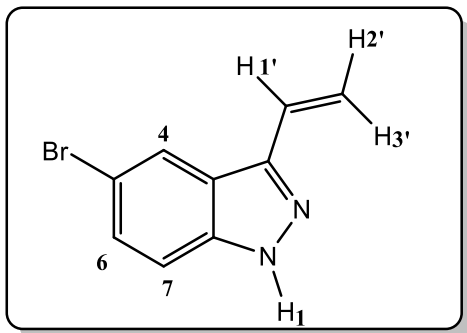
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 145,12; 142,97; 141,89; 127,65; 121,14; 119,61; 118,21; 117,95; 111,31.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3179 (NH); 1620 (C=C); 1528 (NO₂).

2.5.16 5-bromo-3-vinil-1*H*-indazol. (5c)



Peso Molecular: 223,07 g/mol



Partiendo desde 5-bromo-3-iodo-1-*H*-indazol (**3c**) (0,20 g; 0,621 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido cristalino de color amarillo pálido (82 mg; 60%).

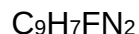
Pf: 250-251 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 11,68 (s, 1H, H₁); 8,03 (s, 1H, H₄); 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H₇); 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, H₆); 7,01 (dd, *J*_{trans} = 18,0 Hz y *J*_{cis} = 11,5 Hz, 1H, H_{1'}); 6,07 (d, *J*_{trans} = 18,0 Hz, 1H, H_{3'}); 5,57 (d, *J*_{cis} = 11,5 Hz, 1H, H_{2'}).

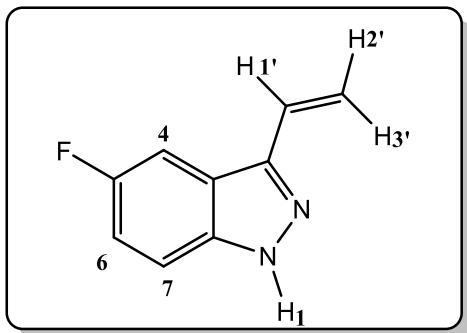
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143,45; 140,15; 130,21; 128,12; 123,48; 122,54; 117,83; 114,66; 111,77.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3112 (NH); 1689 (C=C); 424 (C-Br).

2.5.17 5-fluoro-3-vinil-1*H*-indazol. (**5d**)



Peso Molecular: 162,17 g/mol



Partiendo desde 5-fluoro-3-iodo-1-*H*-indazol (**3d**) (0,20 g; 0,763 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido cristalino de color amarillo pálido (58 mg; 47 %).

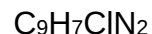
Pf: 104-105 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 11,73 (s, 1H, H1); 7,52 (dd, $J = 8,9$ y $1,7$ Hz, 1H, H4); 7,41 (dd, $J = 9,0$ y $4,2$ Hz, 1H, H7); 7,17 (td, $J = 8,9$ y $2,0$ Hz, 1H, H6); 7,05 (dd, $J_{\text{trans}} = 18,0$ Hz y $J_{\text{cis}} = 11,5$ Hz, 1H, H1'); 6,05 (d, $J_{\text{trans}} = 18,0$ Hz, 1H, H3'); 5,56 (d, $J_{\text{cis}} = 11,5$ Hz, 1H, H2').

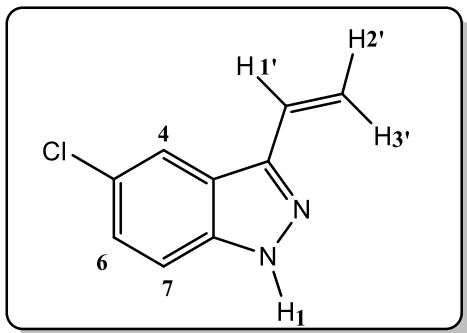
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158,39 (d, $J = 238,8$ Hz); 144,04 (d, $J = 5,5$ Hz); 138,52; 128,38; 121,01 (d, $J = 10,0$ Hz); 117,25; 111,49 (d, $J = 9,7$ Hz); 105,21 (d, $J = 24,1$ Hz).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3163 (NH); 1636 (C=C); 1118 (C-F).

2.5.18 5-cloro-3-vinil-1*H*-indazol. (5e)



Peso Molecular: 178,62 g/mol



Partiendo desde 5-cloro-3-iodo-1-*H*-indazol (**3e**) (0,2 g; 0,722 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido cristalino de color amarillo (77 mg; 60 %).

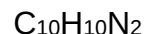
Pf: 131-132 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,28 (s, 1H, H₁); 8,05 (s, 1H, H₄); 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H₇); 7,37 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H₆); 7,01 (dd, *J*_{trans} = 18,0 Hz y *J*_{cis} = 11,5 Hz, 1H, H_{1'}); 6,08 (d, *J*_{trans} = 18,0 Hz, 1H, H_{3'}); 5,46 (d, *J*_{cis} = 11,5 Hz, 1H, H_{2'}).

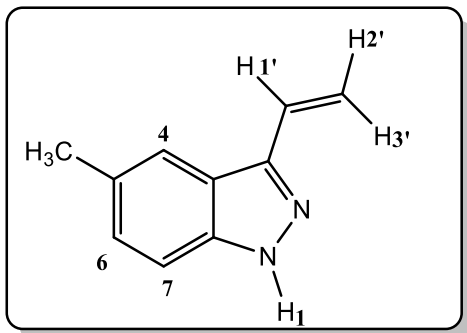
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 142,00; 139,72; 128,57; 126,56; 125,45, 121,23, 119,60, 116,29, 112,17.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3181 (NH); 1628 (C=C); 649 (C-Cl).

2.5.19 5-metil-3-vinil-1*H*-indazol. (**5f**)



Peso Molecular: 158,20 g/mol



Partiendo desde 5-metil-3-iodo-1-*H*-indazol (**3f**) (0,20 g; 0,775 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido de color café claro (60 mg; 49 %).

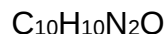
Pf: 88-89 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 11,63 (s, 1H, H1); 7,72 (s, 1H, H4); 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H7); 7,24-7,11 (m, 2H, H6 y H1'); 6,16 (d, $J_{\text{trans}} = 18,0$ Hz, 1H, H3'); 5,57 (d, $J_{\text{cis}} = 11,4$ Hz, 1H, H2'); 2,50 (s, 3H, CH_3).

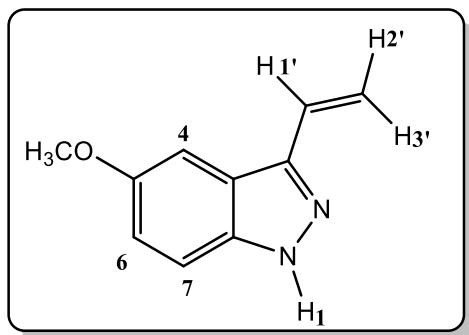
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143,28; 140,28; 130,84; 129,02; 128,96; 121,38; 119,96; 116,69; 110,12; 21,58.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3179 (NH); 2916 (CH); 1628 (C=C).

2.5.20 5-metoxi-3-vinil-1*H*-indazol. (5g)



Peso Molecular: 174,20 g/mol



Partiendo desde 5-metoxi-3-iodo-1-*H*-indazol (**3g**) (0,20 g; 0,73 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido de color amarillo claro (74 mg; 58 %).

Pf: 88-89 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 12,95 (s, 1H, H₁); 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H₇); 7,33 (s, 1H, H₄); 7,06-6,96 (m, 2H, H₆ y H_{1'}); 6,02 (d, *J*_{trans} = 18,0 Hz, H_{3'}); 5,41 (d, *J*_{cis} = 11,5 Hz, 1H, H_{2'}); 3,82 (s, 3H, OCH₃).

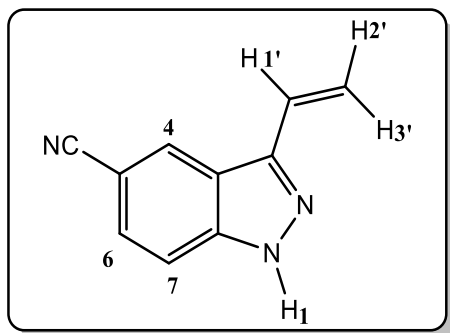
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 154,50; 141,71; 137,02; 129,38; 120,70; 118,05; 114,90; 111,47; 100,02; 55,50.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3155 (NH); 1635 (C=C); 1219 (C-O).

2.5.21 5-ciano-3-vinil-1*H*-indazol. (**5h**)



Peso Molecular: 169,19 g/mol



Partiendo desde 5-ciano-3-iodo-1-*H*-indazol (**3h**) (0,20 g/0,743 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido de color blanco (77 mg; 61 %).

Pf: 156-157 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,59 (s, 1H, H1); 8,63 (s, 1H, H4); 7,68 (s, 2H, H7 y H6); 7,04 (dd, $J_{\text{trans}} = 18,0$ Hz y $J_{\text{cis}} = 11,5$ Hz, 1H, H1'); 6,21 (d, $J_{\text{trans}} = 18,0$ Hz, 1H, H3'); 5,53 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, H2').

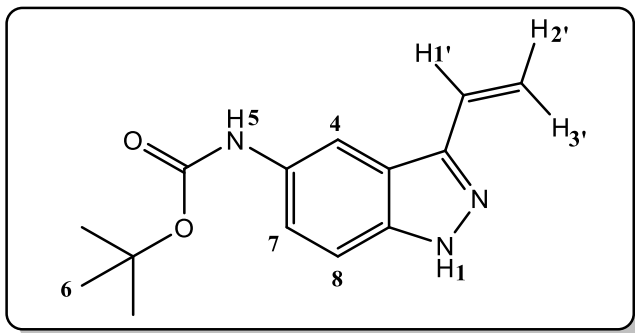
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143,56; 142,01; 128,38; 128,01; 127,43; 119,99; 119,82; 117,82; 111,98; 103,29.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3209 (NH); 2222 (CN); 1612 (C=C).

2.5.22 tert-butil(3-vinil-1*H*-indazol-5-il) carbamato. (5i)

C₁₀H₇N₃

Peso Molecular: 259,31 g/mol



Partiendo desde tert-butil(3-iodo-1*H*-indazol-5-il) carbamato (**3i**) (0,20 g; 0,56 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido de color blanco (80 mg; 55 %).

Pf: 189-190 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 12,96 (s,1H, H1); 9,30 (s,1H, H5); 8,13 (s, 1H, H4); 7,45-7,37 (m, 2H, H8 y H7); 6,98 (dd, *J*_{trans} = 18,0 Hz y *J*_{cis} = 11,4 Hz, 1H, H1'); 5,92 (d, *J*_{trans} = 18,0 Hz, 1H, H3'); 5,44 (d, *J*_{cis} = 11,4 Hz, 1H, H2'); 1,49 (s, 9H, H6).

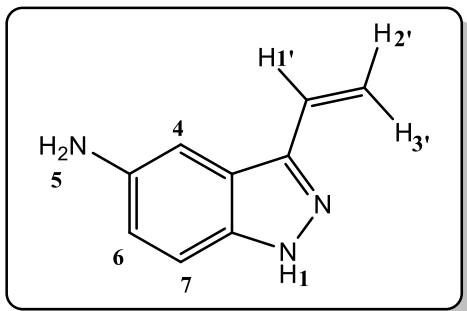
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153,18; 141,83; 137,80; 133,36; 129,70.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3356 (NH); 1700 (C=O); 1636 (C=C); 1165 (C-O).

2.5.23 5-amino-3-vinil-1*H*-indazol. (5j)



Peso Molecular: 169,19 g/mol



Partiendo desde 5-amino-3-iodo-1-*H*-indazol (**3j**) (0,20 g; 0,77 mmol), usando el procedimiento C2, se obtiene un producto sólido de color café (44 mg; 36 %).

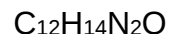
Pf: 157-158 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 12,64 (s, 1H, H1); 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H7); 7,00 (s, 1H, H4); 6,91 (dd, *J*_{trans} = 18,0 y *J*_{cis} = 11,5 Hz, H1'); 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H6); 5,84 (d, *J*_{trans} = 18,0 Hz, 1H, H3'); 5,34 (d, *J*_{cis} = 11,5 Hz, 1H, H2'); 4,87 (s, 2H, H5).

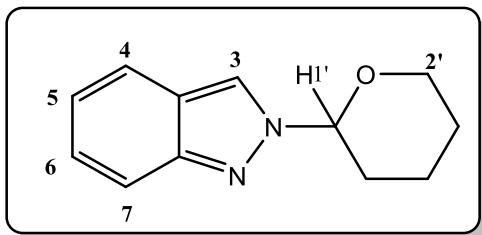
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143,20; 140,39; 135,83; 130,33; 121,46; 118,02; 113,61; 110,81; 100,76.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3461 (NH); 1615 (C=C)

2.5.24 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (**13a**)



Peso Molecular: 169,19 g/mol



Partiendo desde 1-*H*-indazol comercial (0,35 g; 3,00 mmol), usando el procedimiento D, manteniendo la agitación por 12 hrs, se obtiene un producto sólido de color blanco (0,54 g; 91 %).

Pf: 67-68 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,30 (s, 1H, H3); 7,89 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H, H7); 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H4); 7,44 (ddd, J = 8,7; 6,6; 1,0 Hz, 1H, H6); 7,29 – 7,10 (m, 1H, H5); 5,87 – 5,78 (m, 1H, H1'); 4,28 (dd, J = 12,0; 3,0 Hz, 1H, H2'); 3,92 (td, J = 11,0; 2,9 Hz); 2,41 – 2,30 (2H, m); 2,23 – 2,10 (1H, m); 2,01 – 1,75 (3H, m).

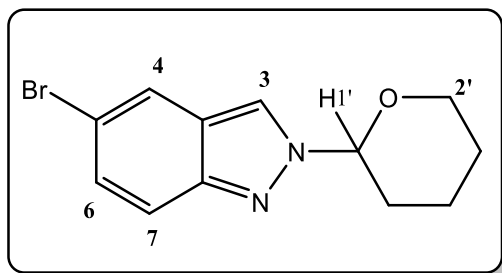
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 148,54; 126,25; 121,86; 121,52; 121,00; 120,56; 89,01; 67,97; 31,42; 24,96; 22,15.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1425 (C-N); 1285 (C-O).

2.5.25 5-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol. (13b)

$C_{12}H_{14}N_2O$

Peso Molecular: 169,19 g/mol



Partiendo desde 5-bromo-1-*H*-indazol comercial (1,00 g; 5,08 mmol), usando el procedimiento D, manteniendo la agitación por 5 h, se obtiene un producto aceitoso incoloro (1,31 g; 92 %).

Pf: 54-55 °C

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,06 (s, 1H, H3); 7,8 (s, 1H, H4); 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H7); 7,31 (dd, J = 9,2; 1,2 Hz, 1H, H6); 5,62 (dd, J = 8,8; 3,4 Hz, 1H, H1'); 4,19-4,01 (m, 1H, H2'); 3,74 (td, J = 11,0; 3,0 Hz, 1H, H2'); 2,24 – 2,07 (m, 2H); 2,01 (dd, J = 8,3; 4,3 Hz, 1H); 1,83 – 1,54 (m, 3H).

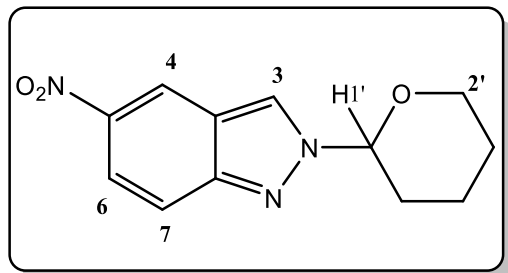
^{13}C -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 146,87; 129,87; 122,7; 122,67; 120,56; 119,67; 115,29; 89,05; 67,98; 31,37; 24,90; 22,03.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1375 (C-N); 1290 (C-O); 590 (C-Br).

2.5.26 5-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol. (13c)

$C_{12}H_{13}N_3O_3$

Peso Molecular: 247,25 g/mol



Partiendo desde 5-nitro-1-*H*-indazol comercial (1,00 g; 6,1 mmol), usando el procedimiento D, manteniendo la agitación por 16 h, se obtiene un producto de color amarillo flúor (1,20 g; 80 %).

Pf: 94-95 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, J = 2,1 Hz, H4); 8,38 (s, 1H, H3); 7,97 (dd, J = 9,5; 2,1 Hz, 1H, H6); 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H7); 5,62 (dd, J = 9,3; 2,7 Hz, 1H, H1'); 4,19 – 3,97 (m, 1H, H2'), 3,79 – 3,60 (m, 1H, H2'); 2,28 – 2,15 (m, 1H); 2,14 – 1,88 (m, 2H); 1,79 – 1,51 (m, 3H).

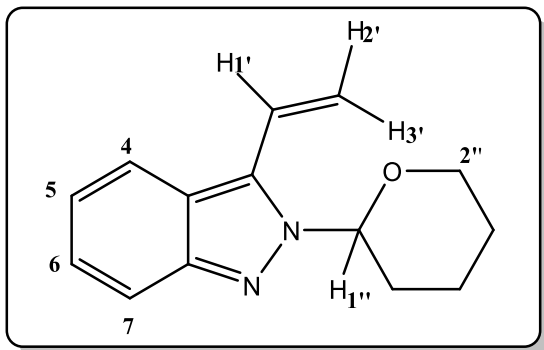
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 149,30; 143,08; 125,46; 120,38; 119,93; 119,67; 118,77; 89,34; 68,10; 31,56; 24,80; 21,82.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1620 (NO_2); 1203 (C-N); 1180 (C-O).

2.5.27 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-vinil-2H-indazol. (**13d**)

C₁₄H₁₆N₂O

Peso Molecular: 228,3 g/mol⁻¹



Partiendo desde 3-vinil-1-*H*-indazol (**5a**) (0,10 g; 0,69 mmol), usando el procedimiento D, manteniendo la agitación por 12 h, se obtiene un producto aceitoso incoloro (85 mg; 54 %).

Pf: 76-77 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,73 (dd, *J* = 8,5; 0,9 Hz, 1H, H₇), 7,64 (dt, *J* = 8,8; 0,9 Hz, 1H, H₄), 7,26 – 7,17 (m, 1H, H₆), 7,12 – 6,95 (m, 2H, H₅ y H₁'), 5,90 (dd, *J* = 17,7; 1,1 Hz, 1H, H₃'), 5,65 (dd, *J* = 9,7; 2,7 Hz, 1H, H₁''), 5,58 – 5,48 (m, 1H, H₂'), 4,02 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H₂''), 3,65 (td, *J* = 11,2; 2,5 Hz, 1H, H₂''); 2,52 (dddd, *J* = 13,9; 11,8; 9,8; 4,1 Hz, 1H); 2,16 – 2,05 (m, 1H); 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,75 – 1,49 (m, 1H).

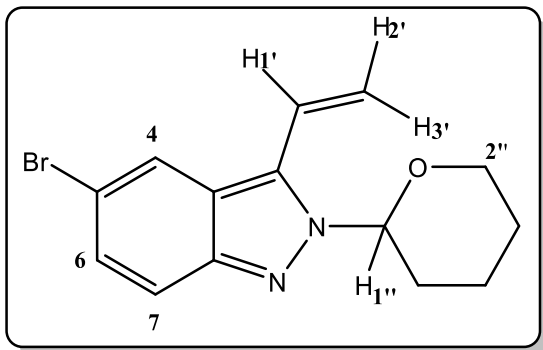
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 148,02; 133,25; 126,43; 124,04; 122,56; 120,50; 120,33; 118,64; 118,33; 86,60; 67,97; 30,05; 24,97; 22,60.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1645 (C=C); 1226 (C-N); 1203 (C-O).

2.5.28 5-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-vinil-2H-indazol. (13e)

C₁₄H₁₅BrN₂O

Peso Molecular: 307,19 g/mol



Partiendo desde 5-bromo-3-vinil-1-*H*-indazol (**5c**) (0,10 g; 0,45 mmol), usando el procedimiento D, manteniendo la agitación por 5 h, obteniéndose un producto aceitoso incoloro (0,11 g; 80 %).

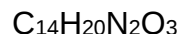
Pf: 64-65 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,96 (s, 1H, H4), 7,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H7); 7,34 (dd, *J* = 9,1; 1,4 Hz, 1H, H6); 7,04 (dd, *J* = 17,7; 11,6 Hz, 1H, H1'); 5,93 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H, H3'); 5,70 (dd, *J* = 9,6; 2,6 Hz, 1H, H1''); 5,63 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H2'); 4,08 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H2''); 3,69 (ddd, *J* = 34,0; 12,5; 7,7 Hz, 1H, H2''); 2,56 (ddd, *J* = 17,5; 12,3; 4,1 Hz, 1H); 2,18 (dd, *J* = 8,8; 3,1 Hz, 1H); 2,05 (dd, *J* = 13,3; 2,9 Hz, 1H); 1,85 – 1,71 (m, 2H); 1,70 – 1,59 (m, 1H).

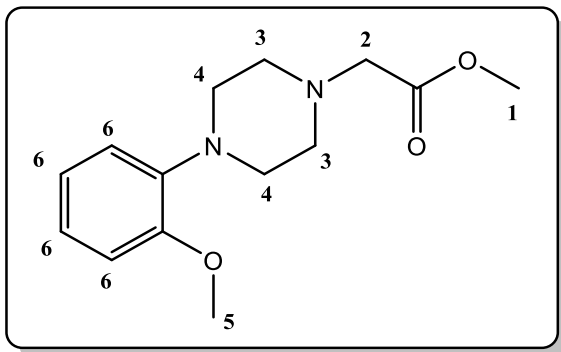
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 146,36; 132,98; 130,09; 123,64; 122,93; 121,42; 120,04; 119,35; 116,09; 86,65; 67,96; 29,93; 24,91; 22,48.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1620 (C=C); 1234 (C=O), 1234 (C-N); 1203 (C-O).

2.5.29 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetato de metilo. (14)



Peso Molecular: 264,33 g/mol



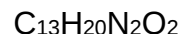
A una mezcla de 1-(2-metoxifenil) piperazina (0,30 g; 1,56 mmol), 2-bromoacetato de metilo (0,24 g; 1,56 mmol) en acetona (40 mL), se le adicionó K_2CO_3 (0,22 g; 1,56 mmol). La mezcla se dejo agitar por 2 h hasta que el análisis por TLC no evidencia sustrato de partida, entonces la reacción fue detenida agregando 60 mL de agua. La fase orgánica fue extraída utilizando acetato de etilo, y las porciones orgánicas fueron secadas sobre MgSO_4 (anh.) y concentradas al vacío por medio de un evaporador rotatorio, otorgando (0,45 g; 100 %) de un producto aceitoso de color amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,03 – 6,70 (m, 4H, H₆), 3,76 (s, 3H, H₅), 3,64 (s, 3H, H₁), 3,20 (s, 2H, H₂), 3,06 (s, 4H, H₄), 2,80 – 2,61 (m, 4H, H₃).

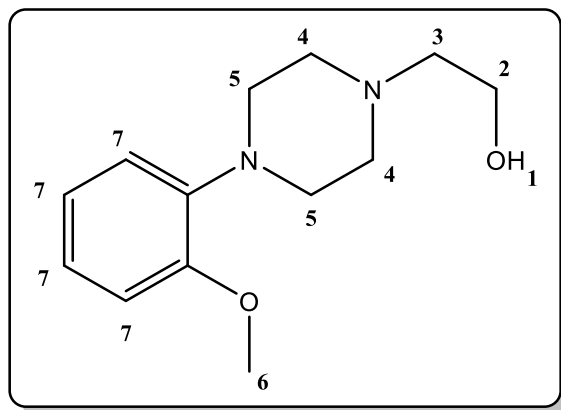
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170,31; 152,23; 140,93; 123,15; 121,02; 118,34; 111,25; 59,20; 55,36; 53,25 (2C); 51,84; 50,15 (2C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1751 (C=O); 1450 (C-N); 1026 (C-O).

2.5.30 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol. (15)



Peso Molecular: 236,15 g/mol



Método A: En un balón de fondo redondo, se disolvió metil 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetato de metilo (**14**) (1,30 g; 4,92 mmol) en 30 mL de THF, y la mezcla se puso bajo un baño de hielo/acetona hasta alcanzar la temperatura de 0 °C. Lentamente, bajo agitación y cuidando que la temperatura no subiera de los 20 °C, se adicionó LiAlH₄ (0,56 g; 14,76 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla resultante, se puso a reflujo por 12 h, tras las cuales la reacción se detuvo agregando 0,5 mL de agua, seguido de 0,5 mL de una solución acuosa de NaOH al 15%, para luego agregar 1,5 mL de agua adicionales. A los pocos minutos se formó un precipitado de color blanco, el cuál fue filtrado por gravedad, y las aguas madres se extrajeron utilizando acetato de etilo, se secaron bajo MgSO₄ (anh) y se concentraron a presión reducida en un equipo evaporador rotatorio, para obtener (1,05 g; 91 %) de un producto aceitoso límpido.

Método B: 2-Bromoetanol (1,09 mL, 15,44 mmol) se adicionó a una solución de 1-(2-metoxifenil) piperazina (2,97 g, 15,44 mmol) y K₂CO₃ en acetonitrilo anhidro 40 mL. La mezcla resultante se agitó a reflujo por 48 h, luego de las cuales, el crudo se filtró por gravedad y las aguas madres se concentraron a

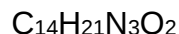
presión reducida en un equipo evaporador rotatorio. El crudo resultante, se purificó por cromatografía en columna (silica gel, CHCl₃/MeOH 9:1 vol/vol) para obtener el producto deseado (1,55 g; 43 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,05-6,82 (4H, m, H7); 3,86 (s, 3H, H6); 3,65 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, H2); 3,1 (m, 4H, H5); 2,72 (m, 4H, H4); 2,62 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, H3).

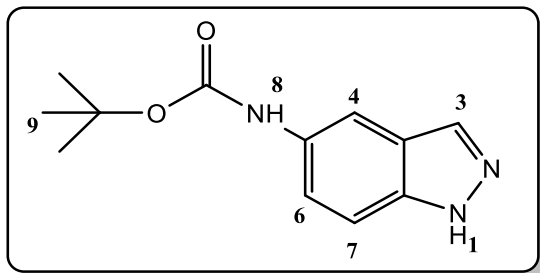
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152,4; 123,1; 121,1; 118,3; 111,3; 59,4; 55,5; 53,2; 50,9.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3170 (O-H); 1450 (C-N); 1242 (C-O).

2.5.31 tert-butyl- (1*H*-indazol-5-il) carbamato (**16**)



Peso Molecular: 263,34 g/mol



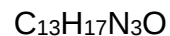
En un balón de fondo redondo se disolvieron 5-aminoindazol (0,50 g; 3,76 mmol) y Boc (0,82 g; 3,76 mmol) en acetonitrilo (40 mL). La reacción se dejó bajo agitación por 2 h, hasta que el análisis por TLC mostró ausencia de producto de partida. El crudo de la reacción se llevó a sequedad utilizando un evaporador rotatorio, tras lo cual se realizó una extracción utilizando acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó bajo MgSO_4 (anh) y se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio, para obtener (0,9 g; 90 %) de un producto aceitoso de color café oscuro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 12,90 (s, 1H, H1); 9,26 (s, 1H, H8); 7,97 (s, 1H, H3); 7,90 (s, 1H, H4); 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H7); 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H6); 1,49 (s, 9H, H9).

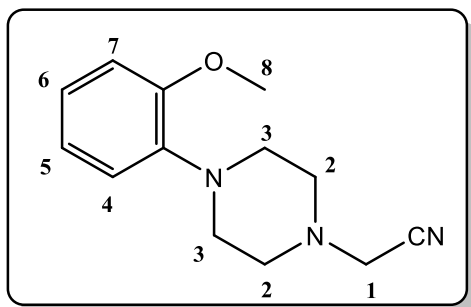
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 153,64; 136,96; 133,57; 132,97; 123,33; 120,36; 110,47; 108,65; 79,19; 28,66.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3461 (NH); 1682 (C=O); 1233 (C-O)

2.5.32 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetonitrilo (17)



Peso Molecular: 231,30g/mol



Partiendo desde bromoacetonitrilo (0,31 g; 2,60 mmol), usando el procedimiento G, manteniendo agitación y reflujo por 24 h, se obtuvo un producto sólido de color café (0,58 g; 96 %).

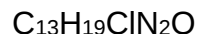
Pf: 72 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 7,02 (ddd, $J = 8,0; 5,4; 3,7$ Hz, 1H, H5); 6,95 – 6,91 (m, 2H, H4 y H6); 6,87 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H7); 3,87 (s, 3H, H8); 3,57 (s, 2H, H1); 3,14 (s, 4H, H3); 2,85 – 2,69 (m, 4H, H2).

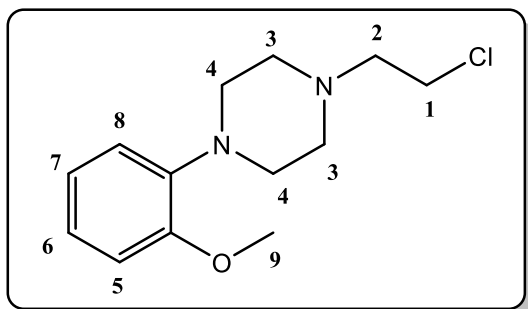
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152,32; 140,89; 123,22; 121,04; 18,31; 114,92; 111,50; 55,48; 52,18; 50,20; 46,02.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 2253 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1240 (C-O)

2.5.33 1-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil) piperazina (**18**)



Peso Molecular: 254,76 g/mol



Partiendo desde metoxifenilpiperazina (0,50 g; 2,6 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,44 g; 3,01 mmol) usando el procedimiento G, manteniendo una atmósfera inerte y la agitación por 15 h. El aceite crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (silica gel, *n*-hexano/AcOEt 3:1 vol/vol) para obtener el producto deseado (54 mg, 8 %) como un aceite de color anaranjado.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 6,93 (ddd, $J = 7,9; 6,6; 2,5$ Hz, 1H, H7); 6,89 – 6,82 (m, 2H, H6 y H8); 6,79 (dd, $J = 8,0; 1,0$ Hz, 1H, H5); 3,79 (s, 3H, H9); 3,56 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, H1); 3,04 (s, 4H, H4); 2,74 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, H2); 2,69 – 2,62 (m, 4H, H3).

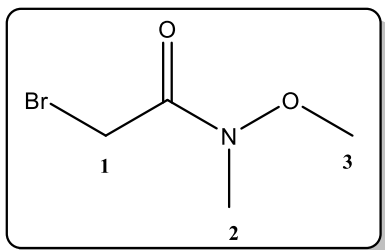
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152,17; 121,25; 121,13; 118,58; 11,27; 55,46; 55,42 (2C); 53,68; 53,21 (2C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1244 (C-O); 742 (C-Cl)

2.5.34 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**19**)



Peso Molecular: 182,02 g/mol



En un balón de fondo redondo, se disolvió bromuro de bromoacetilo (431 μL ; 4,95 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 , y la mezcla se puso bajo un baño de hielo/acetona hasta alcanzar la temperatura de 0 $^\circ\text{C}$. Posteriormente, se adicionó *N,O*-dimetilhidroxiamida (482 mg, 4,95 mmol) lentamente en pequeñas porciones, y por último trietilamina (0,7 mL; 4,95 mmol) gota a gota, observándose la aparición de vapores. Se dejó agitar la reacción por 1 h, tras lo cual se detuvo la reacción adicionando agua. La fase orgánica se extrajo utilizando CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1 N, luego con NaHCO_3 y por último con una solución acuosa saturada de NaCl. La combinación de fases orgánicas se secó bajo MgSO_4 (anh.) y se concentraron a presión reducida en un evaporador rotatorio, para obtener (0,76 g; 85 %) de un producto aceitoso de color amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 3,89 (s, 2H, H1); 3,66 (s, 3H, H3); 3,09 (s, 3H, H2).

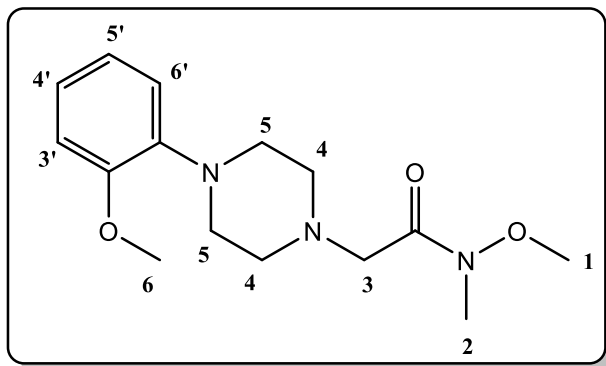
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170,82; 62,06; 49,13; 40,60.

IR (KBr), ν (cm^{-1}):1680 (C=O); 590 (C-Br)

2.5.35 *N*-metoxi-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida (20)

$C_{15}H_{23}N_3O_3$

Peso Molecular: 293,17 g/mol



Partiendo desde 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**19**) (0,20 g; 1,1 mmol) y metoxifenilpiperazina (0,22 g; 1,1 mmol), usando el procedimiento G, se mantuvo la solución bajo agitación por 24 h. El aceite crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (silica gel, AcOEt) para obtener el producto deseado (261 mg; 81 %) como un aceite de color café oscuro.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,04 – 6,90 (m, 3H, H3', H4' y H5'); 6,87 (dd, *J* = 7,9; 1,3 Hz, 1H, H6'); 3,87 (s, 3H, H6); 3,75 (s, 3H, H1); 3,39 (s, 2H, H3); 3,21 (s, 3H, H2); 3,16 (s, 4H, H5); 2,81 (s, 4H, H4).

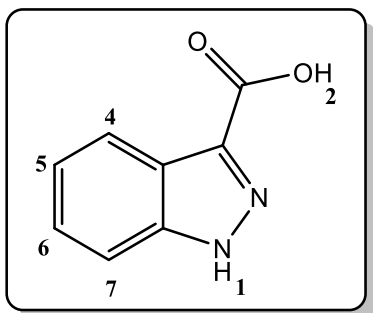
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 164,5; 162,2; 141,1; 123,0; 122,1; 121,9; 113,5; 63,5; 55,8; 54,0 (2c); 53,3; 51,9 (2c); 31,0.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1669 (C=O); 1256 (C-O); 1023 (C-N)

2.5.36 1*H*-indazol-3-ácido carboxílico (**21a**)



Peso Molecular: 162,15 g/mol



Método A: Partiendo desde isatina (5,00 g; 34 mmol) usando el procedimiento H, se obtiene un sólido de color amarillo oscuro (6,05 g; 100%).

Método B: En un balón de fondo redondo se colocó 2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (**13a**) (7,70 g; 88,70 mmol) y un agitador magnético. El sistema fue puesto bajo vacío y luego bajo atmósfera de nitrógeno, tras lo cual se adicionaron 100 mL de THF anhidro. Posteriormente, el sistema fue puesto a -80 °C utilizando una mezcla compuesta de N₂ líquido y AcOEt sobre un termo Dewar, tras lo cual se adicionó gota a gota *n*-butillitio (20 mL; 50,31 mmol), tras lo que se observa un cambio de color en la solución, de transparente a rosa oscuro. Luego de 1 hora de agitación, se burbujeó CO₂ gas por medio de una jeringa durante 1 h manteniendo la temperatura a -80 °C. Se detuvo la reacción adicionando agua, y se extrajo la fase orgánica utilizando AcOEt. Posteriormente, se acidifica la fase acuosa con HCl 1 N obteniéndose un precipitado de color blanco, el cuál corresponde al producto deseado (5,50 g; 88%)

Pf: > 250 °C

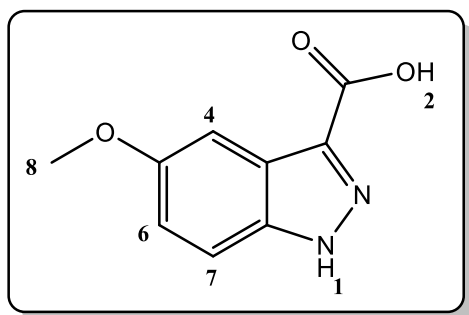
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 13,80 (s, 1H, H1); 12,96 (s, 1H, H2); 8,16 – 8,02 (m, 1H, H7); 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H4); 7,43 (ddd, $J = 8,3$; 6,9; 1,0 Hz, 1H, H6); 7,28 (ddd, $J = 7.9$, 6.9, 0,8 Hz, 1H, H5).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3180 (O-H); 1686 (C=O); 1241 (C-O)

2.5.37 Ácido-1*H*-5-metoxi-3-indazolcarboxílico (**21b**)

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$

Peso Molecular: 192,17 g/mol



Partiendo desde 5-metoxiisatina (5,00 g; 34 mmol) usando el procedimiento H, se obtiene un sólido de color rojo oscuro (5,90 g; 100 %).

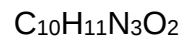
Pf: > 250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 13,49 (s, 2H, H1, H2); 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H7); 7,44 (s, 1H, H4); 7,06 (dd, $J = 9,0$; 2,3 Hz, 1H, H6); 3,81 (s, 3H, H8).

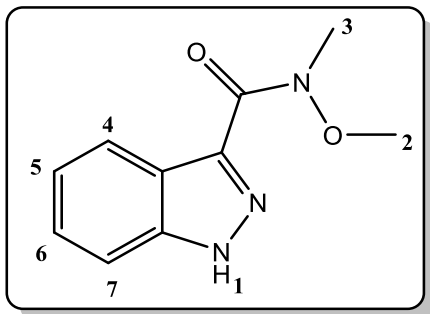
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): δ 164,07; 155,54; 137,16; 123,09; 118,71; 112,42; 105,14; 100,03; 55,29.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3230 (O-H); 1678 (C=O); 1225 (C-O); 1218 (C-O);

2.5.38 *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (**22a**)



Peso Molecular: 205,22 g/mol



Partiendo desde ácido-1*H*-3-indazolcarboxílico (**21a**) (10,00 g; 61,67 mmol) usando el procedimiento I, se obtiene un sólido de color blanco (12,00 g; 95 %).

Pf: 151-152 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 10,55 (s, 1H, H1); 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H7); 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H4); 7,45 (ddd, *J* = 8,3; 6,9; 1,0 Hz, 1H, H6); 7,36 – 7,27 (m, 1H, H5); 3,86 (s, 3H, H2); 3,58 (s, 3H, H3).

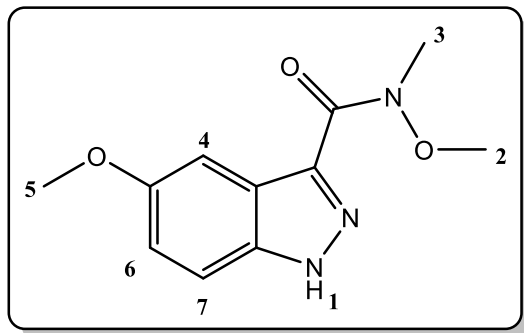
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 33,9; 61,6; 110,0; 122,4; 122,6; 123,4; 127,1; 138,4; 140,6; 163,4.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1680 (C=O); 1238 (C-O); 1055 (C-N)

2.5.39 N,5-dimetoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (22b)

$C_{11}H_{13}N_3O_3$

Peso Molecular: 235,24 g/mol



Partiendo desde ácido-1*H*-5-metoxi-3-indazolcarboxílico(**21b**) (5,80 g; 30,18 mmol) usando el procedimiento I, se obtiene un sólido de color naranja (3,50 g; 49 %).

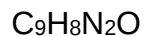
Pf: 170-171 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 10,51 (s, 1H, H1); 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H7); 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H4); 7,08 (dd, J = 9,0; 2,4 Hz, 1H, H6); 3,86 (s, 3H, H5); 3,83 (s, 3H, H2); 3,55 (s, 3H, H3).

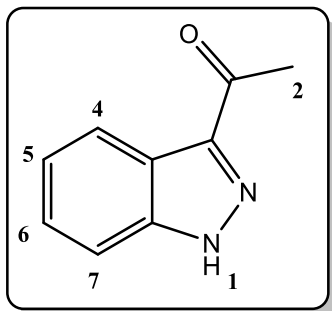
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 161,5; 158,1; 137,1; 133,2; 121,1; 114,5; 112,0; 108,8; 63,5; 55,6; 34,1.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1680 (C=O); 1225 (C-O); 1216 (C-O); 1055 (C-N)

2.5.40 1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (23a)



Peso Molecular: 160,18 g/mol



Partiendo desde *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (**22a**) (1,02 g; 4,98 mmol) usando el procedimiento J, se obtiene un sólido de color blanco (0,82 g; 100 %).

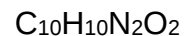
Pf: 180-181 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 10,47 (s, 1H, H1); 8,33 (dt, *J* = 8,1; 0,9 Hz, 1H, H7); 7,49 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H, H4); 7,39 (ddd, *J* = 8,3; 6,9; 1,1 Hz, 1H, H6); 7,27 (ddd, *J* = 7,9; 6,9; 0,9 Hz, 1H, H5); 2,69 (s, 3H, H2).

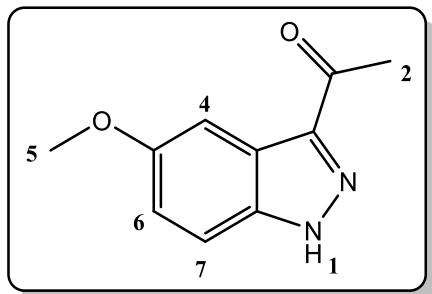
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 195,33; 144,16; 141,25; 127,42; 123,76; 122,73; 121,68; 109,96; 26,91.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1664 (C=O); 1209 (C-O)

2.5.41 1-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (23b)



Peso Molecular: 190,2 g/mol



Partiendo desde *N*,5-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (**22b**) (0,28 g; 1,19 mmol) usando el procedimiento J, se obtiene un sólido de color anaranjado rojizo (0,25 g; 100 %).

Pf: 211-212 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 10,36 (s, 1H, H1); 7,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H7); 7,41 – 7,29 (m, 1H, H4); 7,04 (dd, *J* = 9,0; 2,4 Hz, 1H, H6); 3,83 (s, 3H, H5); 2,67 (s, 3H, H2).

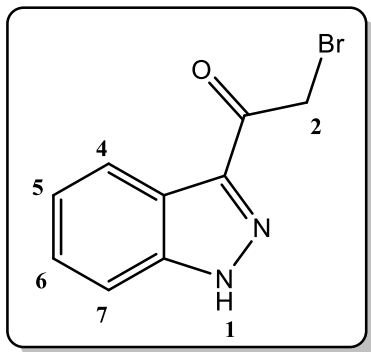
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 195,30; 157,05; 143,81; 136,9; 122,57; 120,11; 110,83; 101,41; 55,76; 26,79.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1660 (C=O); 1225 (C-O); 1209 (C-O)

2.5.42 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**24**)



Peso Molecular: 239,07g/mol



En un balón de fondo redondo se colocaron 1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**23a**) (0,20 g; 1,25 mmol), CuBr₂ (0,64 g; 2,75 mmol) y 40 mL de AcOEt. El sistema fue puesto bajo agitación y reflujo por 2 horas, tras las cuales, se dejó enfriar a temperatura ambiente para luego filtrar sobre celita, lavando con AcOEt (3x30 mL). La solución de color verde oscuro resultante se trató con 40 mL de una solución acuosa saturada de Na₂SO₃, tras lo cual la solución se tornó transparente. La fase orgánica fue extraída con AcOEt (2x20 mL) y la combinación de fases orgánicas fueron secadas bajo MgSO₄ anhidro y concentradas en un evaporador rotatorio, obteniéndose un producto sólido crudo de color café claro, correspondiente al precursor, al producto monobromado y al producto dibromado. La mezcla de productos obtenidos se purificó por cromatografía en columna (silica gel, CH₂Cl₂/*n*-hexano/acetona 4:2:0,2 vol/vol/vol) para obtener el producto deseado (179 mg; 60 %) como un sólido de color blanco.

Pf: 164-165 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 10,38 (s, 1H, H1); 8,31 (dt, *J* = 8,2; 0,9 Hz, 1H, H7); 7,51 (dt, *J* = 8,5; 0,9 Hz, 1H, H4); 7,43 (ddd, *J* = 8,4; 6,9; 1,1 Hz, 1H, H6); 7,32 (ddd, *J* = 8,0; 6,9; 0,9 Hz, 1H, H5); 4,67 (s, 2H, H2).

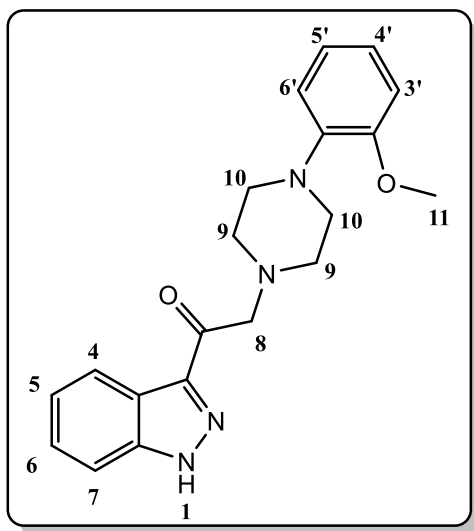
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 194,87; 139,43; 127,83; 126,40; 124,25; 123,35; 122,51; 112,15; 27,89.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1673 (C=O); 1258 (C-O); 627 (C-Br)

2.5.43 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona (25a)

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$

Peso Molecular: 350,42 g/mol



Partiendo desde 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**24**) (0,50 g; 2,09 mmol) usando el procedimiento G, se obtiene un sólido de color blanco (0,75 g; 100 %).

Pf: 200-201 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 11,54 (s, 1H, H1), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H7), 7,30 (m, 3H, H4, H5, H6), 7,02 – 6,97 (m, 2H, H3', H5'), 6,94 – 6,88 (m, 1H, H4'), 6,86 (dd, J = 7,9; 1,2 Hz, 1H, H6'), 4,24 (s, 2H, H8), 3,77 (s, 3H, H11), 3,19 (s, 4H, H10), 2,94 (s, 4H, H9).

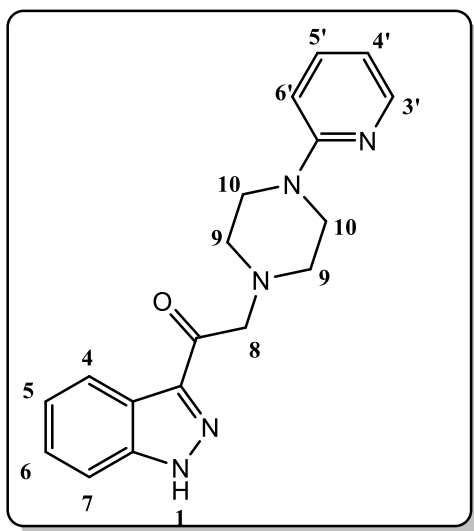
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 192,7; 152,30; 142,71; 141,22; 141,13; 127,38; 123,81; 123,39; 122,54; 121,98; 121,20; 118,62; 111,16; 110,24; 63,78; 55,33; 53,62 (2C); 50,62 (2C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1682 (C=O); 1365 (C-O); 1245 (C-O)

2.5.44 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona (25b)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$

Peso Molecular: 321,38 g/mol



Partiendo desde 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**24**) (0,50 g; 2,09 mmol) usando el procedimiento H, se obtiene un sólido de color café claro (0,67 g; 100 %).

Pf: 194-196 °C

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,88 (s, 1H, H1); 8,19 (dt, J = 8,1; 0,9 Hz, 1H, H7); 8,11 (ddd, J = 4,9; 1,9; 0,7 Hz, 1H, H3'); 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H4); 7,56 – 7,50 (m, 1H, H6); 7,47 (ddd, J = 8,3; 6,9; 1,0 Hz, 1H, H5'); 7,34 (ddd, J = 7,9; 6,9; 0,8 Hz, 1H, H5); 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H4'); 6,66 – 6,58 (m, 1H, H6'); 4,09 (s, 2H, H8); 3,58 – 3,45 (m, 4H, H10); 2,75 – 2,64 (m, 4H, H9).

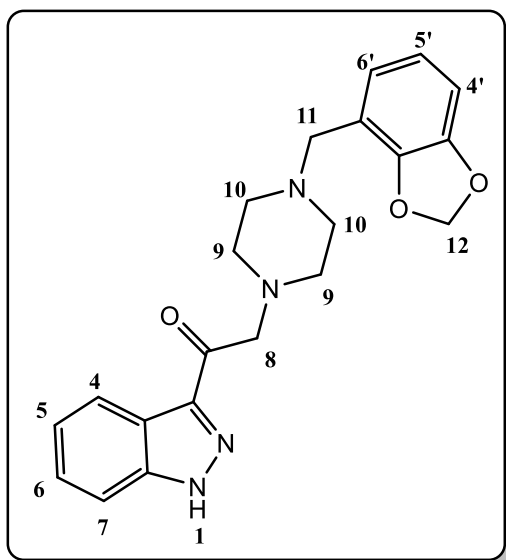
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 192,69; 159,52; 147,88; 142,85; 141,16; 137,58; 127,56; 123,95; 122,57; 121,94; 113,36; 110,13; 107,17; 63,55; 53.44 (2c); 45,11 (2c).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3153 (N-H); 1673 (C=O), 1251 (C-O)

2.5.45 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona (**25c**)

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$

Peso Molecular: 321,38 g/mol



Partiendo desde 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**24**) (0,30 g; 1,26 mmol) usando el procedimiento H, se obtiene un sólido de color blanco (0,52 g; 100 %).

Pf: 192-193 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,14 (s, 1H, H1); 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H7); 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H4); 7,43 (tt, J = 7,4; 3,7 Hz, 1H, H6); 7,34 (dd, J = 11,4; 4,2 Hz, 1H, H5); 6,87 (s, 1H, H6'); 6,81 – 6,64 (m, 2H, H4', H5'); 5,93 (s,

2H, H12); 4,10 (s, 2H, H11); 3,48 (s, 2H,H8); 2,75 (s, 4H, H10); 2,61 (s, 4H, H9).

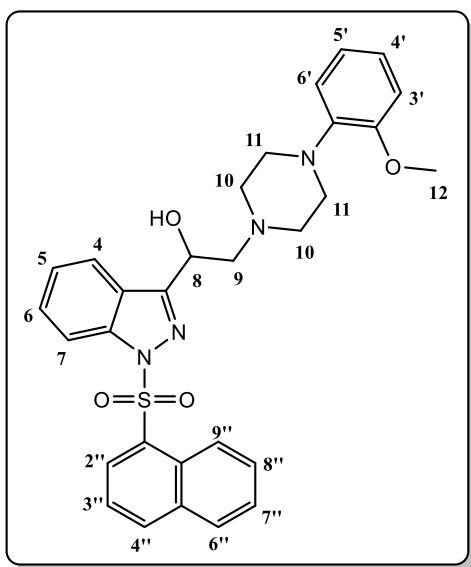
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,61; 150,12; 149,67; 140,94; 130,16; 126,58; 123,75; 122,95; 122,57; 121,74; 120,36; 120,15; 113,8; 111,53; 101,51; 66,62; 58,57; 56,12 (2c); 54,74 (2c).

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3174 (N-H); 1671 (C=O); 1238 (C-O)

2.5.46 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il) etan-1-ol (**27a**)

C₃₀H₃₀N₄O₄S

Peso Molecular: 542,2 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona **25a** (0,10 g; 0,285 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía (sílica gel, *n*-hexano/AcOEt 3:2 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (135 mg; 88 %).

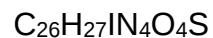
Pf: 148-149 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 – 8,77 (m, 1H, H2''); 8,36 (dd, *J* = 7,5; 1,1 Hz, 1H, H9''); 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H4''); 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H7); 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H6''); 7,60 – 7,49 (m, 1H, H3''); 7,48 – 7,38 (m, 3H, H6, H7'', H8''); 7,20 (dd, *J* = 11,4; 3,9 Hz, 1H, H5); 6,94 (ddd, *J* = 8,0; 6,3; 2,8 Hz, 1H, H6'); 6,89 – 6,74 (m, 3H, H3', H4', H5'); 5,08 (dd, *J* = 10,1; 4,0 Hz, 1H, H8); 3,79 (s, 3H, H12); 2,99 (s, 4H, H11); 2,86 – 2,64 (m, 4H, H9, H10 (2H)); 2,61 – 2,48 (m, 2H, H10 (2H)).

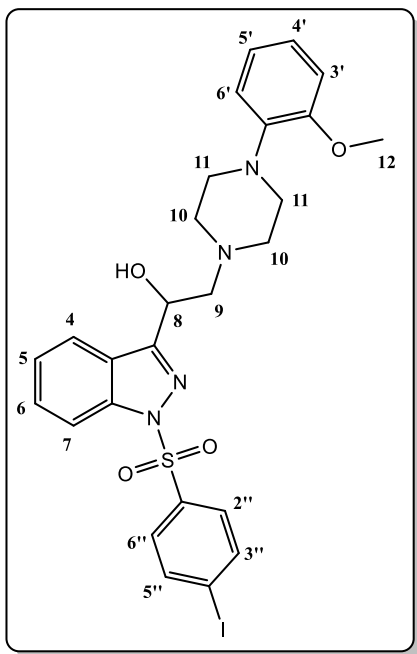
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152,81; 152,26; 141,08; 141,02; 135,94; 134,17; 133,19; 130,45; 129,24; 128,83; 128,52; 128,40; 127,21; 125,16; 124,35; 124,06; 123,96; 123,1; 122,5; 121,00; 118,23; 113,14; 111,19; 64,99; 62,39; 55,42 (2C); 53,2; 50,70 (2C).

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3338 (O-H); 1371 (N-S=O); 1231 (C-O); 1176 (N-S=O)

2.5.47 1-((4-iodofenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) etan-1-ol (**27b**)



Peso Molecular: 618,49 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona **25a** (60 mg; 0,171 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía (sílica gel, *n*-hexano/AcOEt 3:2 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (95 mg g; 90 %).

Pf: 108-109 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H7); 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,82 – 7,73 (m, 2H, H2'', H6''); 7,67 – 7,62 (m, 2H, H3'', H5''); 7,55 (ddd, *J* = 8,4; 7,1; 1,1 Hz, 1H, H6); 7,38 – 7,30 (m, 1H, H5); 7,02 (ddd, *J* = 8,0; 6,1; 3,0 Hz, 1H, H5'); 6,98 – 6,91 (m, 2H, H3', H4'); 6,90 – 6,81 (m, 1H, H6'); 5,19 (dd, *J* = 10,4; 3,9 Hz, 1H, H8); 3,88 (s, 3H, H12); 3,13 (s, 4H, H11); 3,00 – 2,80 (m, 4H, H9, H10 (2H)); 2,70 (dd, *J* = 10,4; 4,4 Hz, 2H, H10 (2H)).

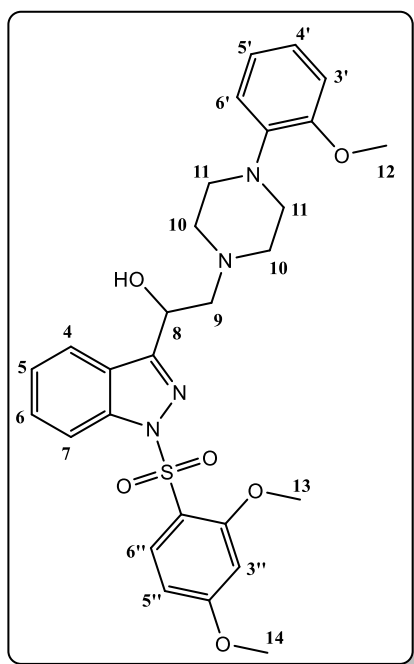
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154,36; 152,30; 141,56; 141,02; 138,51 (2C); 136,99; 129,58; 128,65 (2C); 124,57; 124,34; 123,19; 122,67; 121,03; 118,26; 113,21; 111,30; 102,24; 65,03; 62,47; 55,44; 53,25; 50,72 (2C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1389 (N-S=O); 1243 (C-O); 1188 (N-S=O)

2.5.48 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27c**)

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

Peso Molecular: 552,65 g/mol



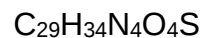
Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona **25a** (35 mg 0,099 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 95:5:0,5 vol/vol/vol) se obtuvo un aceite transparente (43 mg; 83 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H7); 8,13 – 8,07 (m, 1H, H6''); 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,53 (ddd, *J* = 8,4; 7,1; 1,1 Hz, 1H H6); 7,33 – 7,27 (m, 1H, H5); 7,04 – 6,98 (m, 1H, H5'); 6,97 – 6,91 (m, 2H, H3', H4'); 6,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H6'); 6,56 (dd, *J* = 8,9; 2,3 Hz, 1H, H3''); 6,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H5''); 5,17 (dd, *J* = 10,5, 3,8 Hz, 1H, H8); 3,87 (s, 3H, H12); 3,82 (s, 3H, H14); 3,39 (s, 3H, H13); 3,11 (s, 4H, H11); 2,98 – 2,90 (m, 3H, H9(1H), H10(2H)); 2,81 (dd, *J* = 12,5; 3,8 Hz, 1H, H9(1H)); 2,73 – 2,62 (m, 2H, H10 (2H)).

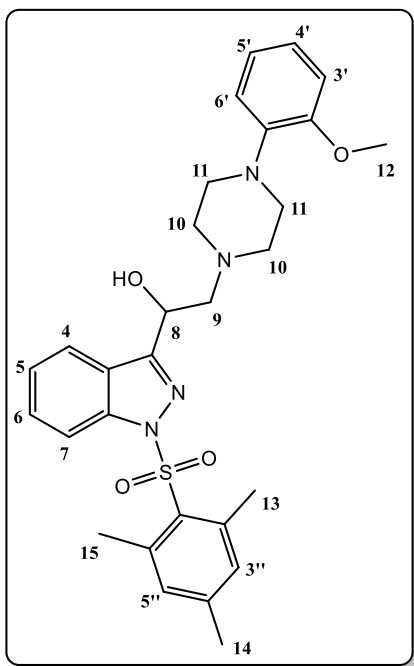
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165,93; 159,31; 152,27; 152,17; 142,64; 141,03; 133,10; 128,49; 123,25; 123,21; 123,15; 121,95; 120,99; 118,36; 118,22; 114,31; 111,20; 104,67; 99,12; 65,14; 62,52; 55,81; 55,54; 55,41; 53,19 (2C); 50,72 (2C).

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3421 (O-H); 1366 (N-S=O); 1242 (C-O); 1261 (C-O); 1179 (N-S=O)

2.5.49 1-(1-(mesitilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27d**)



Peso Molecular: 534,68 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona **25a** (60 mg; 0,171 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, CH₂Cl₂/MeOH 99:1 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (92 mg; 100 %).

Pf: 149-150 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H7); 8,02 (dd, *J* = 8,0; 0,9 Hz, 1H, H4); 7,52 (ddd, *J* = 8,4; 7,1; 1,1 Hz, 1H, H6); 7,30 (ddd, *J* = 7,9; 7,2; 0,7 Hz, 1H, H5); 7,05 – 6,98 (m, 1H, H5'); 6,96 – 6,91 (m, 4H, H3', H4', H3'', H5''); 6,89 (dd, *J* = 13,4; 4,4 Hz, 1H, H6'); 5,14 (dd, *J* = 10,1; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,87 (s, 3H, H12); 3,10 (s, 4H, H11); 3,01 – 2,88 (m, 3H, H9 (1H), H10

(2H)); 2,85 – 2,79 (m, 1H, H9 (1H)); 2,73-2,59 (m, 8H,H10 (2H), H13, H15); 2,64 (s, 3H, H14).

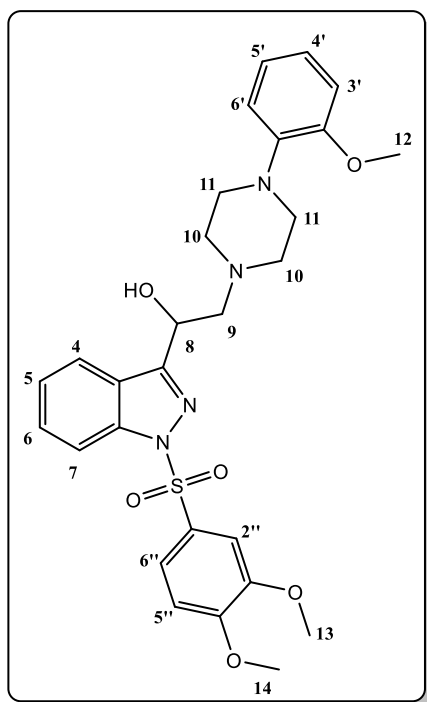
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152,26; 151,87; 144,11; 141,64; 141,09; 141,07(2C); 132,73; 132,18 (2C); 128,9; 123,48; 123,45; 123,14; 122,23; 121,01; 118,22; 113,37; 111,23; 64,94; 62,22; 55,41; 53,22 (2C); 50,74 (2C); 23,16 (2C); 21,10.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1359 (N-S=O); 1238 (C-O); 1171 (N-S=O)

2.5.50 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27e**)

C₂₈H₃₂N₄O₆S

Peso Molecular: 552,65 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona **25a** 60 mg; 0,171 mmol) usando el procedimiento K, realizando

purificación por cromatografía en columna (sílica gel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 vol/vol) se obtuvo un aceite amarillo pálido (94 mg; 100 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H7); 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H4); 7,60 – 7,49 (m, 1H, H6, H6''); 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H2''); 7,31 (ddd, *J* = 8,0; 7,2; 0,7 Hz, 1H, H5); 7,06 – 6,99 (m, 1H, H5'); 6,98 – 6,91 (m, 2H, H3', H4'); 6,89 – 6,85 (m, 1H, H6'); 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H5''); 5,21 (dd, *J* = 10,5; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,91 – 3,79 (m, 9H, H12, H13, H14); 3,12 (s, 4H, H11) ; 3,03 – 2,81 (m, 4H, H9, H10 (2H)); 2,75 – 2,65 (m, 2H, H10 (2H)).

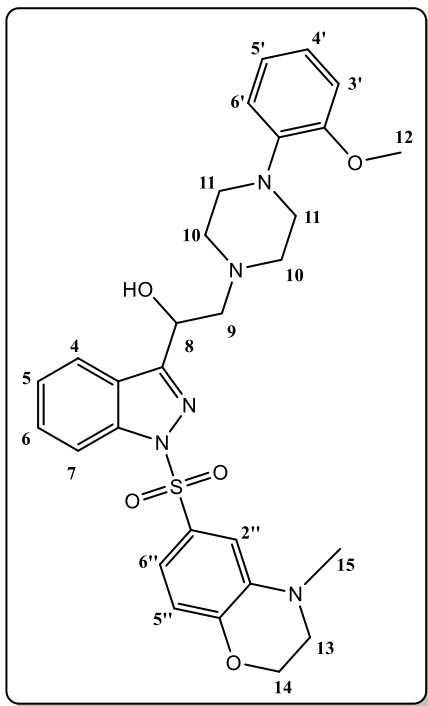
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153,77; 153,62; 152,27; 149,03; 141,56; 141,00; 129,28; 128,84; 124,45; 124,03; 123,20; 122,52; 121,72; 121,00; 118,23; 113,27; 111,21; 110,50; 109,70; 65,09; 62,67; 56,26; 56,22; 55,42; 53,21 (2C); 50,74 (2C).

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3483 (O-H); 1376 (N-S=O); 1265 (C-O); 1240 (C-O); 1172 (N-S=O).

2.5.51 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-((4-metill-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il) etan-1-ol (**27f**)

$C_{29}H_{33}N_5O_5S$

Peso Molecular: 563,67 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ona **25a** (0,037 g, 0,105 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 98:2 vol/vol) se obtuvo un aceite amarillo pálido (33 mg, 56 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,17 (dd, $J = 8,5; 3,1$ Hz, 1H, H7); 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H4); 7,52 (ddd, $J = 8,4; 5,9; 1,1$ Hz, 1H, H6); 7,32 – 7,27 (m, 1H, H5); 7,24 – 7,21 (m, 1H, H6''); 7,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H2''); 7,02 (ddd, $J = 8,0; 6,2; 2,9$ Hz, 1H, H5'); 6,97 – 6,92 (m, 2H, H3', H4'); 6,88 (dd, $J = 12,8; 5,2$ Hz, 1H, H6'); 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5''); 5,23 (dd, $J = 10,4; 3,8$ Hz, 1H, H8); 4,26 (dd, $J = 8,5; 4,1$ Hz, 2H, H14); 3,88 (s, 3H, H12); 3,23 (dd, $J = 8,3;$

3,9 Hz, 2H, H13); 3,12 (s, 4H, H11); 3,00 – 2,89 (m, 3H, H9 (1H), H10 (2H)); 2,89 – 2,80 (m, 4H, H9(1H), H15); 2,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, H10 (2H)).

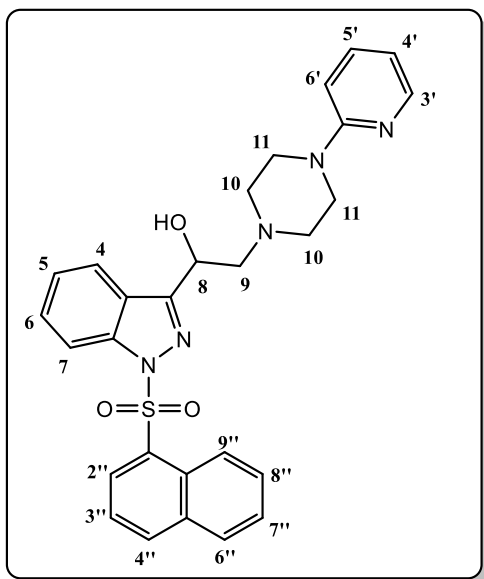
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 153,11; 152,27; 148,90; 141,55; 141,03; 136,75; 129,41; 129,09; 124,36; 123,80; 123,18; 122,36; 121,00; 118,23; 118,00; 115,82; 113,35; 111,19; 110,59; 65,17; 65,01; 62,66; 55,41; 53,23 (2C); 50,74 (2C); 48,00; 38,54.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3495 (O-H); 1373 (N-S=O); 1242 (C-O); 1177 (C-O); 1132 (N-S=O)

2.5.52 1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (27g)

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

Peso Molecular: 513,62 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona **25b** (60 mg; 0,187 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98:5:0,5 vol/vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (91 mg; 100 %).

Pf: 167-168 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H2''); 8,44 (dd, *J* = 7,5; 1,1 Hz, 1H, H9''); 8,23 – 8,14 (m, 2H, H3', H4''); 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H7); 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H6''); 7,63 – 7,44 (m, 5H, H3'', H6, H7'', H8'', H5'); 7,33 – 7,24 (m, 1H, H5); 6,64 (dd, *J* = 7,4; 4,5 Hz, 2H, H4', H6'); 5,17 (dd, *J* = 10,1; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,63 – 3,36 (m, 4H, H11); 2,87 – 2,70 (m, 4H, H9, H10 (2H)); 2,58 – 2,46 (m, 2H, H10 (2H)).

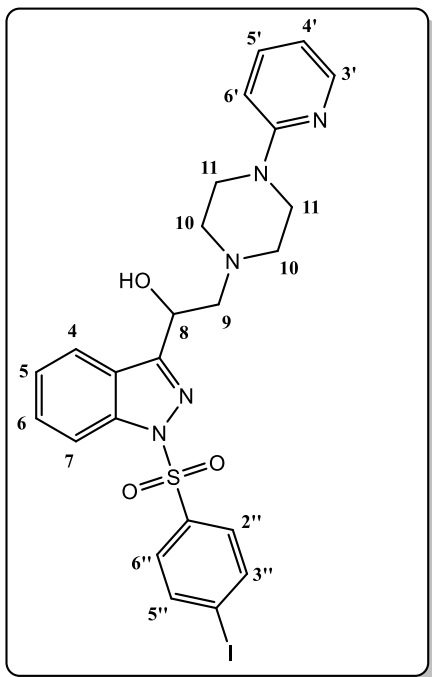
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159,34; 152,65; 147,99; 141,11; 137,56; 135,95; 134,16; 133,19; 130,49; 129,27; 128,84; 128,53; 128,41; 127,20; 125,08; 124,26; 124,08; 123,97; 122,52; 113,57; 113,16; 107,14; 65,11; 62,43; 52,85 (2C); 45,26 (2C).

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3430 (O-H); 1381 (N-S=O); 1246 (C-O); 1176 (N-S=O).

2.5.53 1-((4-iodofenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27h**)



Peso Molecular: 589,45 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona **25b** (60 mg 0,187 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, *n*-hexano/AcOEt 3:2 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (101 mg; 92 %).

Pf: 151-152 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (dd, *J* = 4,9; 1,3 Hz, 1H, H3'); 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H7); 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,82 – 7,76 (m, 2H, H2'', H6''); 7,67 – 7,61 (m, 2H, H3'', H5''); 7,55 (ddd, *J* = 8,4; 7,2; 1,1 Hz, 1H, H6); 7,49 (ddd, *J* = 8,9; 7,2; 2,0 Hz, 1H, H5'); 7,37 – 7,30 (m, 1H, H5); 6,73 – 6,58 (m, 2H, H4', H6'); 5,20 (dd, *J* = 10,4; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,70 – 3,46 (m, 4H, H11); 2,99 – 2,73 (m, 4H, H9 (2H), H10 (2H)); 2,69 – 2,52 (m, 2H, H10 (2H)).

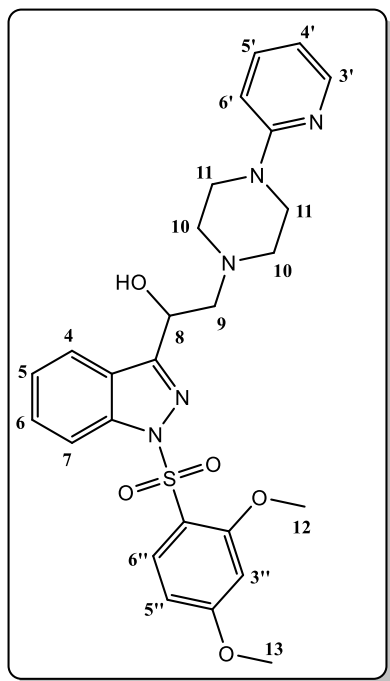
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,34; 154,20; 148,00; 141,53; 138,53 (2C); 137,59; 136,94; 129,64; 128,64 (2C); 124,51; 124,39; 122,64; 113,63; 113,21; 107,19; 102,31; 65,13; 62,55; 52,86 (2C); 45,33 (2C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3422 (O-H); 1385 (N-S=O); 1247 (C-O); 1176 (N-S=O); 608 (C-I)

2.5.54 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27i**)

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$

Peso Molecular: 523,61 g/mol



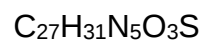
Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona **25b** (60 mg, 0,187 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, *n*-hexano/AcOEt 3:2 vol/vol) se obtuvo un aceite transparente (0,10 g; 97 %).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,22 – 8,15 (m, 2H, H7, H3'); 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, H6''); 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H4); 7,56 – 7,43 (m, 2H, H6, H3'); 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H5); 6,64 (dd, $J = 10,3; 4,5$ Hz, 2H, H4', H6'); 6,55 (dd, $J = 8,9; 2,2$ Hz, 1H, 5''); 6,28 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H3''); 5,17 (dd, $J = 10,3; 3,7$ Hz, 1H, H8); 3,81 (s, 3H, H12); 3,60 – 3,50 (m, 4H, H11); 3,38 (s, 3H, H13); 2,94 (dd, $J = 12,5; 10,5$ Hz, 1H, H9 (1H)); 2,79 (ddd, $J = 16,4; 11,7; 4,0$ Hz, 2H, H9 (1H), H10 (2H)); 2,63 – 2,51 (m, 2H, H10 (2H)).

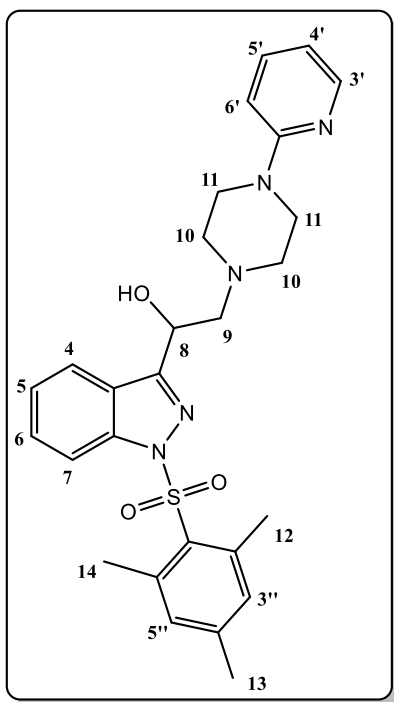
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165,94; 159,35; 159,31; 152,05; 147,97; 142,66; 137,55; 133,08; 128,52; 123,24; 123,21; 121,90; 118,34; 114,32; 113,55; 107,12 ;104.70; 99,10; 65,26; 62,57; 55,81; 55.54; 52.84 (2C); 45,31 (2C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3369 (O-H); 1365 (N-S=O); 1251 (C-O); 1215 (C-O); 1178 (N-S=O)

2.5.55 1-(1-(mesitilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27j**)



Peso Molecular: 505,64 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona **25b** (60 mg, 0,187 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía (sílica gel, *n*-hexano/AcOEt 3:2 vol/vol) se obtuvo un aceite amarillo (91 mg; 100 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,19 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H, H3'); 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H7); 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,57 – 7,45 (m, 2H, H5', H6); 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H5); 6,95 (s, 2H, H3'', H5''); 6,64 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, H4', H6'); 5,15 (dd, *J* = 9,9; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,63 – 3,45 (m, 4H, H11); 2,97 (dd, *J* = 12,6; 10,0 Hz, 1H, H9 (1H)); 2,87 – 2,75 (m, 3H, H9 (1H), H10 (2H)); 2,67 – 2,54 (m, 9H, H10(2H), H12, H14); 2,28 (s, 3H, H13).

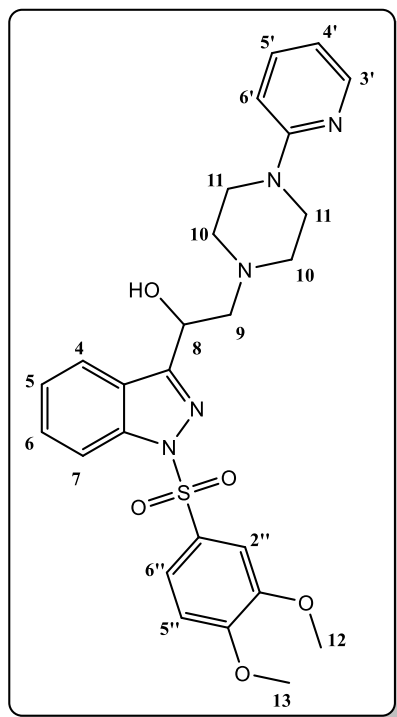
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,38; 151,70; 147,99; 144,14; 141,64; 141,09 (2C); 137,55; 132,71; 132,17 (2C); 128,96; 123,47; 123,43; 122,19; 113,57; 113,38; 107,14; 65,04; 62,22; 52,94 (2C); 45,31 (2C); 23,15 (2C); 21,09.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3419 (O-H); 1361 (N-S=O); 1173 (N-S=O)

2.5.56 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27k**)

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$

Peso Molecular: 523,61 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona **25b** (60 mg; 0,187 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 vol/vol) se obtuvo un aceite amarillo pálido (98 mg; 100 %).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,17 (dd, $J = 8,1; 4,9$ Hz, 1H, H3', H7); 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H4); 7,59 – 7,44 (m, 3H, H5, H5', H6''); 7,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H2''); 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H5); 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H5''); 6,70 – 6,56 (m, 2H, H4', H6'); 5,21 (dd, $J = 10,4; 3,7$ Hz, 1H, H8); 3,84 (d, $J = 4,6$ Hz, 6H, H12, H13); 3,63 – 3,49 (m, 4H, H11); 2,95 – 2,72 (m, 4H, H9, H10 (2H)); 2,69 – 2,48 (m, 1H, H10 (2H)).

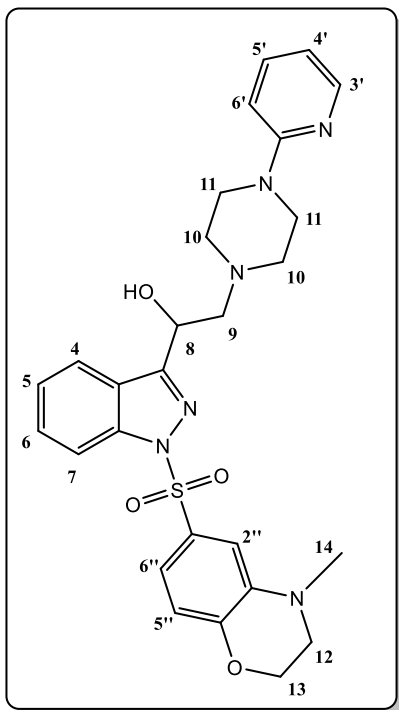
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,31; 153,77; 153,49; 149,01; 147,95; 141,54; 137,57; 129,30; 128,79; 124,38; 124,05; 122,47; 121,72; 113,58; 113,25; 110,52; 109,67; 107,15; 65,21; 62,73; 56,24; 56,21; 52,86 (2C); 45,29 (2C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3398 (O-H); 1376 (N-S=O); 1265 (C-O); 1261 (C-O); 1171 (N-S=O)

2.5.57 1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27l**)

$C_{27}H_{30}N_6O_4S$

Peso Molecular: 523,61 g/mol



Partiendo desde 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ona **25b** (60 mg; 0,187 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 96,5:3,5 vol/vol) se obtuvo un aceite amarillo pálido (92 mg; 93 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,18 (dd, $J = 10,6; 6,2$ Hz, 2H, H7, H3'); 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H4); 7,62 – 7,45 (m, 1H, H6, H5'); 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H5); 7,22 (dd, $J = 8,4; 2,2$ Hz, 1H, H6''); 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H2''); 6,73 – 6,58 (m, 3H, H4', H6', H5''); 5,23 (dd, $J = 10,3; 3,7$ Hz, 1H, H8); 4,36 – 4,12 (m, 2H, H13); 3,69 – 3,47 (m, 4H, H11); 3,33 – 3,11 (m, 2H, H12); 3,01 – 2,76 (m, 7H, H9, H10 (2H), H14); 2,64 – 2,53 (m, 2H, H10 (2H)).

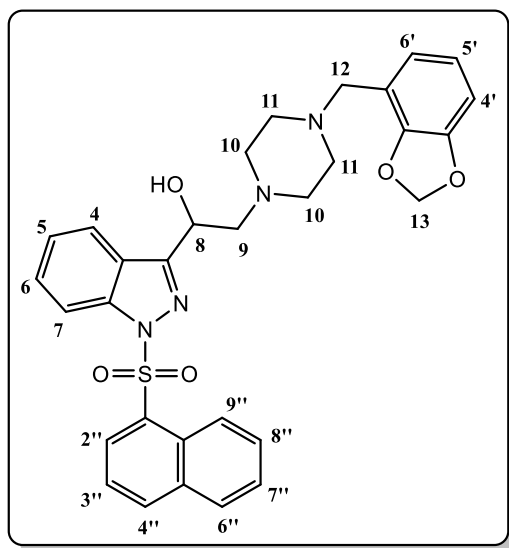
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159,35; 152,98; 148,91; 147,99; 141,56; 137,57; 136,75; 129,41; 129,13; 124,32; 123,83; 122,33; 118,00; 115,85; 113,58; 113,36; 110,57; 107,14; 65,29; 65,01; 62,72; 52,89 (2C); 47,99; 45,31 (2C); 38,53.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3396 (O-H); 1372 (N-S=O); 1243 (C-O); 1176 (N-S=O)

2.5.57 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) perazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il) etan-1-ol (**27m**)

C₃₁H₃₀N₄O₅S

Peso Molecular: 570,66 g/mol



Partiendo desde 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona **25c** (60 mg; 0,159 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (90 mg; 100 %).

Pf: 123-124 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H2''); 8,43 (dd, *J* = 7,4; 0,9 Hz, 1H, H9''); 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H4''); 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H7); 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H6''); 7,55 (m, 4H, H6, H3'', H7'', H8''); 7,26 (dd, *J* = 8,1; 7,1 Hz, 1H, H5); 6,84 (s, 1H, H4'); 6,79 – 6,68 (m, 2H, H5', H6'); 5,94 (s, 2H, H13); 5,09 (dd, *J* = 10,1; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,39 (q, *J* = 12,8 Hz, 2H, H12); 2,70 (dq, *J* = 15,6; 12,5 Hz, 4H, H9, H10 (2H)); 2,41 (s, 6H, H10 (2H), H11).

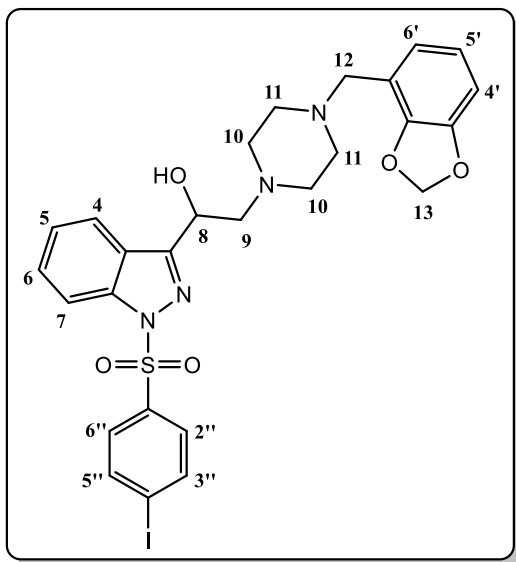
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152,88; 147,66; 146,65; 141,08; 135,90; 134,14; 133,20; 131,89; 130,45; 129,21; 128,81; 128,50; 128,38; 127,18; 125,10; 124,30; 124,05; 123,91; 122,59; 122,24; 113,12; 109,50; 107,89; 100,93; 64,95; 62,67; 62,18; 52,90.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3392 (O-H); 1369 (N-S=O); 1240 (C-O); 1175 (N-S=O)

2.5.58 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((4-iodofenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)etan-1-ol (**27n**)

$C_{27}H_{27}IN_4O_5S$

Peso Molecular: 646,5 g/mol



Partiendo desde 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona **25c** (60 mg; 0,159 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 98:2 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (100 mg; 98 %).

Pf: 170-171 °C

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H7); 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H4); 7,82 – 7,75 (m, 2H, H2'', H6''); 7,65 – 7,60 (m, 2H, H3'', H5''); 7,54 (ddd, $J = 8,4; 7,2; 1,1$ Hz, 1H, H6); 7,36 – 7,28 (m, 1H, H5); 6,85 (s, 1H, H4'); 6,75 (s, 2H, H5', H6'), 5,94 (s, 2H, H13); 5,12 (dd, $J = 10,4; 3,9$ Hz, 1H, H8); 3,43 (s, 2H, H12); 2,88 – 2,60 (m, 4H, H9, H10 (2H)); 2,48 (s, 6H, H10 (2H), H11).

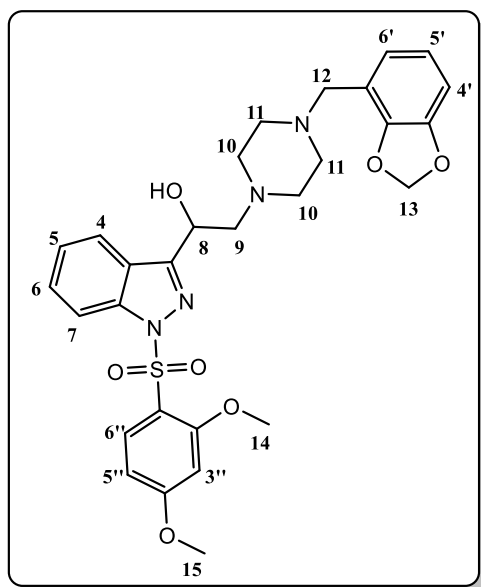
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154,41; 147,67; 146,67; 141,53; 138,50 (2C); 136,94; 131,86; 129,58; 128,63 (2C); 124,53; 124,33; 122,68; 122,23; 113,19; 109,49; 107,90; 102,26; 100,93; 64,99; 62,68; 62,29; 52,95 (4C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3498 (O-H); 1387 (N-S=O); 1246 (C-O); 1187 (N-S=O).

2.5.59 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-((2,4-dimetoxi fenil)sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)etan-1-ol (**27o**)

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$

Peso Molecular: 580,66 g/mol



Partiendo desde 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona **25c** (60 mg; 0,159 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 vol/vol) se obtuvo un aceite transparente (88 mg; 96 %).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H7); 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H6''); 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H H4); 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H6); 7,29 – 7,24 (m, 1H, H5); 6,83 (s, 1H, H4'); 6,73 (s, 2H, H5', H6'); 6,54 (dd, J = 8,9;

2,2 Hz, 1H, H5''); 6,27 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H3''); 5,93 (s, 2H, H13); 5,09 (dd, $J = 10,6$; 3,7 Hz, 1H, H8); 3,81 (s, 3H, H14); 3,41 (s, 2H, H12); 3,36 (s, 3H, H15); 2,92 – 2,61 (m, 4H, H9, H10 (2H)); 2,46 (s, 6H, H10 (2H), H11).

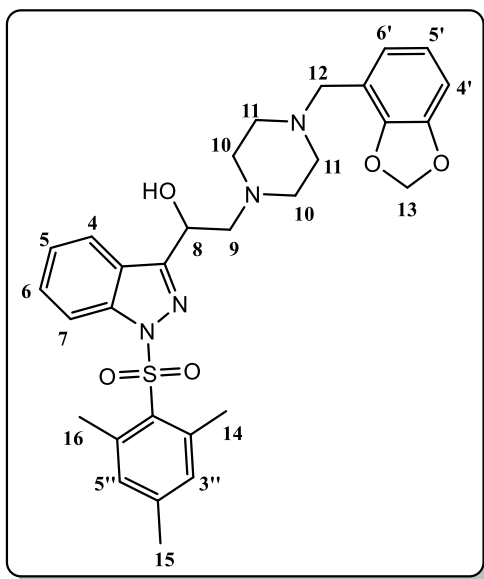
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165,91; 159,29; 152,19; 147,65; 146,64; 142,61; 133,07; 131,89; 128,45; 123,21; 123,17; 122,22; 121,94; 118,34; 114,28; 109,47; 107,87; 104,66; 100,91; 99,10; 65,10; 62,69; 62,38; 55,80; 55,52; 52,97 (4C).

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3404 (O-H); 1366 (N-S=O); 1251 (C-O); 1215 (C-O); 1179 (N-S=O).

2.5.60 2-(4-(benzo [d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-(mesitilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il)etan-1-ol (27p)

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$

Peso Molecular: 562,69 g/mol



Partiendo desde 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona **25c** (60 mg; 0,159 mmol) usando el procedimiento K,

realizando purificación por cromatografía en columna (sílica gel, CH₂Cl₂/MeOH 99:1 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco 89 mg; 100 %).

Pf: 112-113 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H7); 8,01 – 7,97 (m, 1H, H4); 7,50 (ddd, *J* = 8,4; 7,1; 1,1 Hz, 1H, H6); 7,32 – 7,27 (m, 1H, H5); 6,93 (s, 2H, H3'', H5''); 6,84 (s, 1H, H4'); 6,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H, H5', H6'); 5,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H, H13); 5,07 (dd, *J* = 10,1; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,42 (m, 2H, H12); 2,89 (dd, *J* = 12,6; 10,1 Hz, 1H, H9, 1H); 2,73 (m, 3H, H9 (1H), H11 (2H)); 2,62 (s, 6H, H14, H16); 2,46 (s, 6H, H10 (4H), H11(2H)); 2,27 (s, 3H, H15).

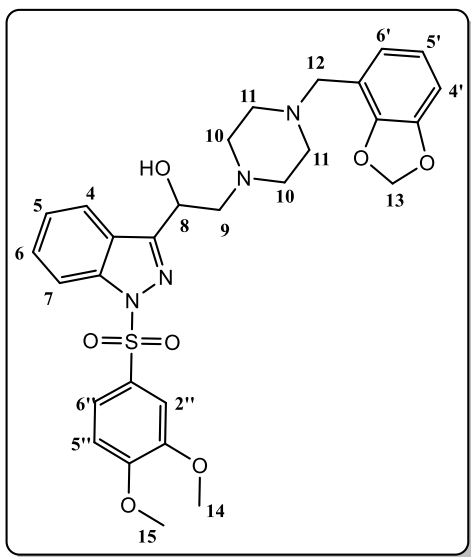
¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 151,88; 147,66; 146,65; 144,07; 141,62; 141,07(2C); 132,72; 132,16 (2C); 131,90; 128,89; 123,47; 123,41; 122,25; 122,22; 113,34; 109,48; 107,89; 100,92; 64,88; 62,69; 62,02; 52,97(4C); 23,14 (2C); 21,08.

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3421 (O-H); 1369 (N-S=O); 1251 (C-O); 1248 (C-O); 1175 (N-S=O).

2.5.61 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((3,4-dimetoxi fenil)sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)etan-1-ol (**27q**)

C₂₉H₃₂N₄O₇S

Peso Molecular: 580,66 g/mol



Partiendo desde 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona **25c** (60 mg; 0,159 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía (sílica gel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 vol/vol) se obtuvo un sólido de color blanco (92 mg; 100 %).

Pf: 160-161 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,6 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H7); 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,59 – 7,50 (m, 2H, H6, H6''); 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H2''); 7,29 (ddd, *J* = 8,0; 7,2, 0.8 Hz, 1H, H5); 6,87 – 6,79 (m, 2H, H4', H5''); 6,78 – 6,67 (m, 2H, H5', H6'); 5,94 (s, 2H, H13); 5,15 (dd, *J* = 10,6; 3,8 Hz, 1H, H8); 3,96 – 3,73 (m, 6H, H14, H15); 3,43 (s, 2H, H12); 2,95 – 2,68 (m, 4H, H9, H11 (2H)); 2,50 (s, 6H, H11 (2H), H10).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153,75; 153,61; 149,02; 147,67; 146,68; 141,54; 131,81; 129,25; 128,84; 124,41; 124,00; 122,51; 122,25; 121,70;

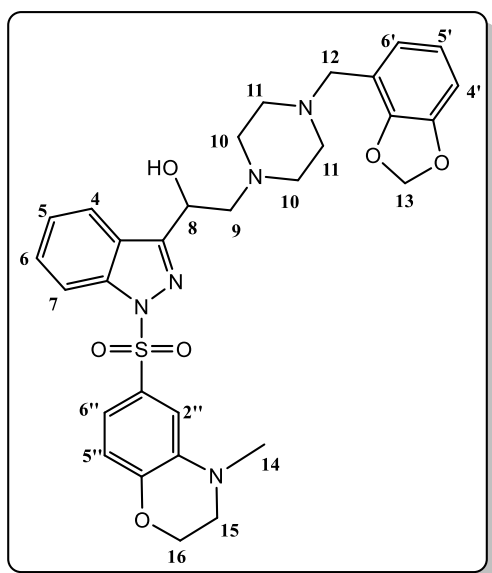
113,25; 110,49; 109,69; 109,48; 107,90; 100,93; 65,04; 62,67; 62,49; 56,24; 56,21; 52,92 (4C).

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3462 (O-H); 1380 (N-S=O); 1262 (C-O); 1246 (C-O); 1172 (N-S=O).

2.5.62 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazin-6-il)sulfonil)-1H-indazol-3-il)etan-1-ol (**27r**)

C₃₀H₃₃N₅O₆S

Peso Molecular: 591,68 g/mol



Partiendo desde 2-(4-(benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-(1H-indazol-3-il) etan-1-ona **25c** (38 mg; 0,1 mmol) usando el procedimiento K, realizando purificación por cromatografía (sílica gel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 vol/vol) se obtuvo un aceite transparente (43 mg; 74 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H7); 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H4); 7,50 (dd, J = 11,6; 4,0 Hz, 1H, H6); 7,34 – 7,23 (m, 1H, H5); 7,20 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H, H6''); 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H2''); 6,84 (s, 1H,

H4'), 6.,74 (s, 2H, H5', H6'); 6,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5''); 5,94 (s, 2H, H13); 5,15 (dd, $J = 10,4; 3,7$ Hz, 1H, H8); 4,34 – 4,14 (m, 2H, H16); 3,42 (s, 2H, H12); 3,29 – 3,14 (m, 2H, H15); 2,92 – 2,68 (m, 7H, H9, H10 (2H), H14); 2,60 – 2,34 (m, 6H, H10 (2H), H11).

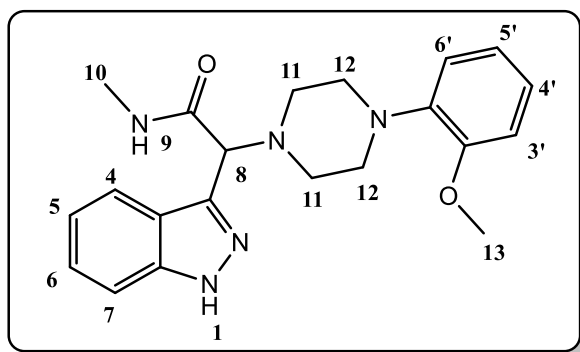
^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 153,14; 148,88; 147,66; 146,66; 141,54; 136,73; 131,87; 129,40; 129,07; 124,34; 123,77; 122,36; 122,24; 117,98; 115,81; 113,32; 110,56; 109,49; 107,89; 100,92; 65,13; 65,00; 62,7; 62,5; 52,97 (4C); 47,99; 38,52.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3405 (O-H); 1371 (N-S=O); 1243 (C-O); 1176 (N-S=O).

2.5.63 2-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida (28)

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$

Peso Molecular: 379,46 g/mol



En un balón de fondo redondo seco, se disolvió 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (**13a**) (0,20 g; 0,989 mmol) en 50 mL de THF anhidro y el sistema se puso bajo un baño de hielo, sal y acetona hasta alcanzar los -15 °C. Posteriormente, se adicionó de una solución 0,79 M de TMPMgClLiCl en THF/tolueno (1,9 mL; 1,5 mmol) bajo atmósfera inerte y se dejó agitar la solución por 1,5 h tras las cuales, se tomó una pequeña alícuota y se hizo

reaccionar con I_2 , no encontrándose rastro del sustrato de partida. Posteriormente, se adicionó gota a gota una solución de *N*-metoxi-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida (**20**) en THF anhidro y se dejó agitar el sistema por 72 horas. La solución se detuvo agregando 50 mL de HCl 1 N, y se realizó una extracción utilizando acetato de etilo. Posteriormente, se acidificó la fase acuosa, y se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de la segunda extracción se secó con $MgSO_4$ (anh) y se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio. El sólido de color café pálido obtenido se llevó a una purificación por cromatografía en columna (sílica gel, *n*-hexano/AcOEt 3:2 vol/vol) obteniéndose un aceite de color café (0,23 g; 60 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 11,01 (s, 1H, H1); 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H7); 7,57 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, H9); 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H4); 7,19 – 7,13 (m, 1H, H6); 7,02 (dd, $J = 11,0; 3,8$ Hz, 1H, H5); 6,95 – 6,88 (m, 1H, H5'); 6,87 – 6,80 (m, 2H, H3', H4'); 6,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H6'); 4,59 (s, 1H, H8); 3,70 (s, 3H, H13); 3,02 (s, 4H, H12); 2,87 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H, H10); 2,75 – 2,58 (m, 4H, H11).

^{13}C -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 207,17; 170,98; 152,26; 141,02; 140,95; 140,47; 126,55; 123,12; 122,57; 120,95; 120,47; 118,19; 111,20; 110,29; 68,07; 55,29; 50,87; 30,92; 26,24.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 1662 (C=O); 1240 (C-O).

Capítulo III

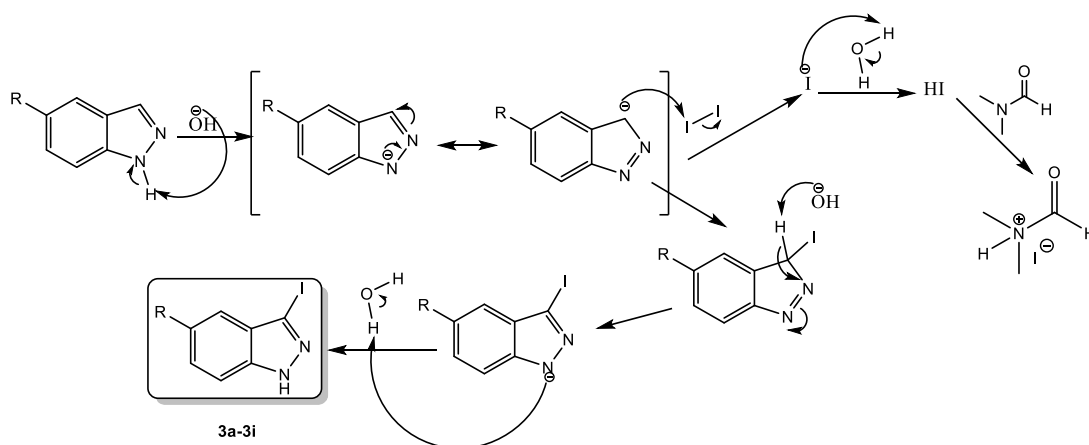
3. Resultados y Discusión

La síntesis de todos los precursores fue llevada a cabo acorde con los datos de la literatura disponible, realizando modificaciones en algunos casos y las estructuras propuestas fueron confirmadas mediante técnicas espectroscópicas.

3.1 Síntesis de 3-iodoindazoles

En la química del núcleo indazol, los precursores 3-iodoindazol han sido de significativa importancia, debido a que permiten el directo acceso a realizar reacciones de acoplamiento cruzado en la posición 3. A lo largo de los años, el interés en las reacciones de acoplamiento C-C metalo-catalizadas ha aumentado considerablemente, lo cual ha derivado en una importante cantidad de funcionalizaciones en la posición 3 del núcleo indazol. En el año 1982, Bocchi *et al.* reportaron la primera metodología sencilla y de reactivos de bajo costo para la halogenación de indoles en posición 3, utilizando I₂ disuelto en DMF.¹³⁰ Al ser el yodo menos reactivo que el bromo, fue necesario la activación del sustrato indólico adicionando KOH para aumentar su nucleofilia. Posteriormente, el grupo de Collot utilizó el mismo método para la iodación quimioselectiva del núcleo indazol en posición 3, obteniendo excelentes rendimientos.^{28,29} Teniendo en cuenta estos antecedentes, se realizó la iodación en posición 3 de distintos indazoles 5-sustituídos (**3a-3i**), los cuales fueron obtenidos de manera exitosa con rendimientos que variaron entre un 87 % y 100 %. El mecanismo de esta reacción comienza con la activación de la nucleofilia del núcleo indazol mediante la remoción del protón de la posición N₁ por medio de KOH. La carga negativa sobre el nitrógeno es capaz de resonar hasta la posición 3 del núcleo, donde se produce el ataque nucleofílico

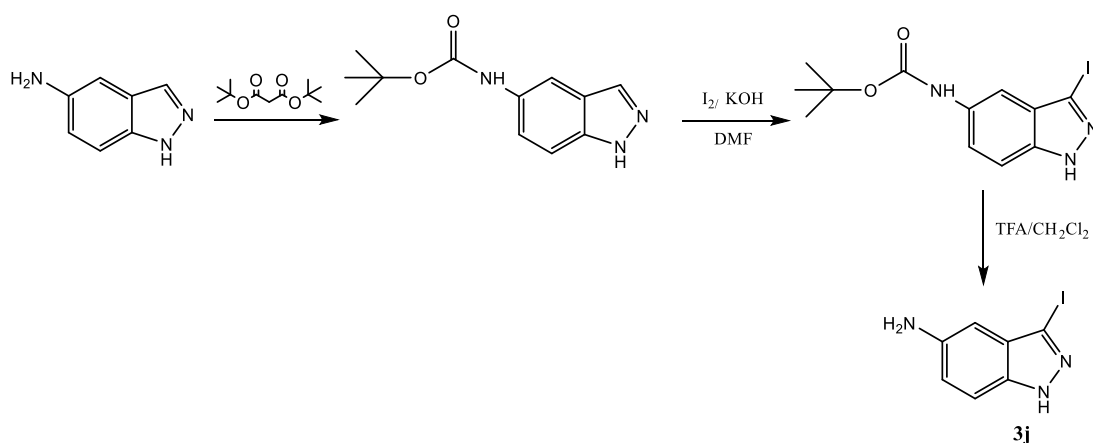
a una molécula de yodo, lo cual provoca la adición de un átomo de yodo en la posición 3, mientras que el otro átomo de yodo se libera como yoduro. Finalmente, el núcleo indazol recupera la aromaticidad por medio de la acción de otra molécula de KOH, la cual remueve el protón de la posición 3. Esto lleva a la obtención de un carbanión, el cual resuena hasta la posición N1, para ser finalmente neutralizado por la acción de una molécula de agua (Esquema 29). Se piensa que DMF juega un papel fundamental en esta reacción, ya que no sólo actúa como un excelente solvente para los sustratos de partida, si no que también, posee un carácter levemente básico, característica que le permite capturar el producto halogenado ácido generado durante la reacción¹³¹, desplazando el equilibrio hacia la formación de los productos y aumentando de esta forma el rendimiento global. Tanto DMF como las sales formadas durante la reacción, son fácilmente removibles por medio de repetidos lavados con agua durante la filtración al vacío de los productos sólidos obtenidos.



Esquema 29. Mecanismo propuesto para la iodación de indazoles en posición 3.¹³⁰

Un caso particular fue el del 5-aminoindazol, el cuál presentó problemas para ser iodado en las condiciones de reacción por su alta insolubilidad. Para poder acceder al sustrato 3-iodo-5-aminoindazol, fue necesario proteger de manera quimioselectiva el grupo amino ubicado en la posición 5, utilizando 1

equivalente de Boc en ausencia de medio básico. Así, se obtuvo de forma satisfactoria el producto *tert*-butil-(1*H*-indazol-5-il) carbamato (**16**), el cual fue posteriormente iodado en las condiciones anteriormente descritas, obteniendo el producto *tert*-butil-(3-iodo-1*H*-indazol-5-il) carbamato (**3i**), el que finalmente fue desprotegido utilizando TFA, para obtener 3-iodo-5-aminoindazol (**3j**) correspondiente (Esquema 30).



Esquema 30. Procedimiento utilizado para la obtención de 3-iodo-5-aminoindazol (**3j**).

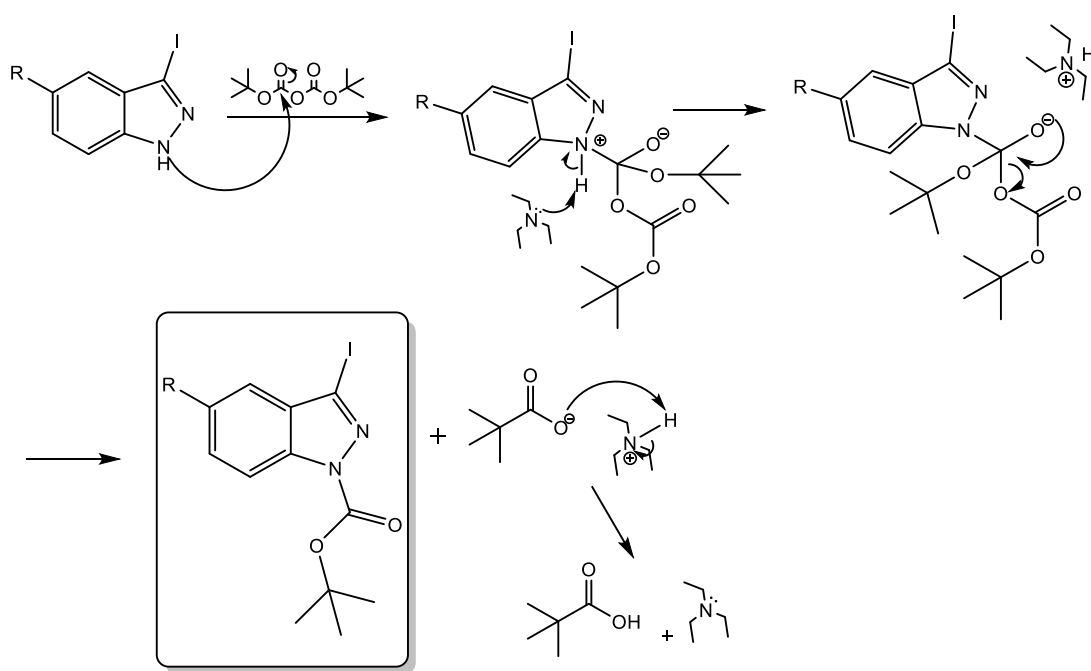
3.2 Síntesis de *tert*-butil-3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilatos sustituidos en 5

Dado los antecedentes anteriormente expuestos sobre reacciones de acoplamiento cruzado sobre 3-iodoindazoles, se sabe que la regioselectividad hacia la posición 3, sólo puede ser óptimamente conseguida si se protege la posición N₁. Dentro de la variedad de grupos protectores que pueden ser usados para este propósito, destaca *tert*-butiloxycarbonilo (Boc), debido a que este grupo ha demostrado ser selectivo para la protección en la posición N₁ del núcleo indazol, otorgando buenos rendimientos de protección³⁴. Además, el grupo protector Boc puede ser fácilmente removible utilizando el método clásico que involucra la acción de TFA como agente desprotector¹³¹, o bien

métodos más suaves como la utilización de Na_2CO_3 como agente desprotector.¹³² En el marco de la utilización de este grupo protector, llamó la atención el método de protección publicado por Amira *et. al.*¹³³, el cuál consta de la utilización de Boc, libre de solvente y catalizadores, acompañado de irradiación de ultrasonido. Sin embargo, este método fue reportado sólo para aminas alifáticas, las cuales tienen un mayor poder nucleofílico en comparación a las aminas aromáticas, y, además, las aminas utilizadas en este estudio son todas aminas líquidas, lo que permite la no utilización de solvente en la reacción.

Tomando en consideración los beneficios de la irradiación de ultrasonido, nuestro grupo de investigación desarrolló un nuevo método de protección de aminas aromáticas con Boc, en el cuál se utiliza esta fuente de energía con una mínima cantidad de Et_3N como base-solvente¹²². De esta forma, se obtienen los indazoles N_1 protegidos regioselectivamente **4a-4c**, con rendimiento cuantitativo, en tiempos de reacción de 0 a 2 minutos.

El mecanismo de esta reacción de protección comienza con el ataque nucleofílico del átomo de nitrógeno uno del núcleo indazol hacia uno de los grupos carbonilo electrofílicos del anhídrido. El intermediario formado, es estabilizado parcialmente por la acción de la Et_3N , cuya basicidad permite la extracción del protón ubicado en N_1 . Posteriormente, el intermediario tetraédrico formado a partir del anhídrido completa el mecanismo de adición-eliminación, expulsando el carboxilato como grupo saliente, dando origen a los tert-butil-3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilatos (Esquema 31).



Esquema 31. Mecanismo propuesto para la protección regioselectiva en N₁ del núcleo indazol, utilizando Boc y Et₃N, catalizado por energía de microondas.

3.3 Síntesis de 3-vinilindazoles

Uno de los objetivos específicos más importantes planteados para este proyecto de tesis, fue la generación de 3-vinilindazoles a partir de diferentes indazoles sustituidos en la posición 5. La importancia en la obtención de estos intermediarios radica en que las reacciones de acoplamiento cruzado para indazoles, siempre han sido descritas para derivados organoboranos de carácter aromático^{28,29,31,32,33} o alquinos sustituidos³¹, y nunca para una porción insaturada pequeña como el grupo vinilo. Esto hace que el desarrollo de un nuevo método para la obtención de 3-vinil indazoles por medio de una reacción de acoplamiento cruzado represente un gran desafío desde el punto de vista sintético.

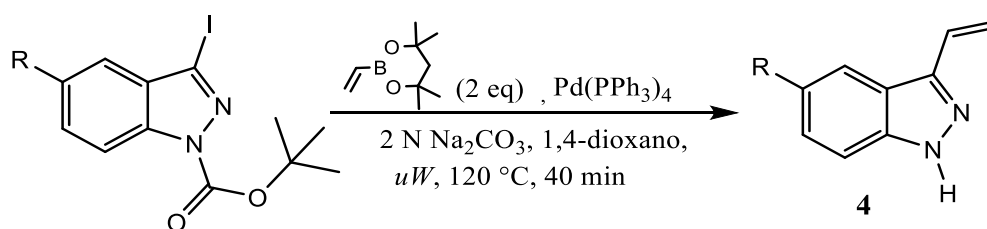
Luego de una extensa búsqueda bibliográfica, se decidió tomar como modelo el trabajo de Salovich *et al.* publicado en 2010, en el cual, por un novedoso método de acoplamiento cruzado de Suzuki y utilizando energía de microondas, es posible obtener una serie de 5-metoxi-3-arilindazoles con excelentes rendimientos³³. Además, llama poderosamente la atención que, en las condiciones de reacción descritas, el Na_2CO_3 que actúa como activador en el ciclo catalítico, permite también la remoción en N_1 del grupo protector Boc¹³⁰, produciéndose en un paso único tanto el acoplamiento de las porciones arilo como la desprotección (Esquema 19).

Por otra parte, en el año 2008, Denmark *et al.* realizaron un extensivo estudio sobre la vinilación de halogenuros de arilo¹³¹. En este trabajo, los autores estudian distintas condiciones y reactivos para la vinilación, entre los cuales destaca el uso de pinacol vinilboronato, un ester borónico de alta estabilidad en comparación a su análogo ácido vinilborónico, que además presenta disponibilidad en el mercado. Teniendo en cuenta los antecedentes otorgados tanto por el grupo de Salovich como por el grupo de Denmark, se propuso como primera metodología sintética para la obtención de 3-vinilindazoles, la utilización de los de tert-butil-3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilatos 5 sustituidos anteriormente sintetizados (**4a-4c**) como sustratos de partida, pinacol vinilboronato como organoborano, en condiciones de irradiación de microondas, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador, y Na_2CO_3 como activador y agente desprotector (**procedimiento C-1**).

Los resultados de esta reacción pueden visualizarse en la Tabla 1, donde se puede observar que cuando el sustituyente en la posición 5 es H, el producto vinilado se obtiene con un rendimiento de 60 %, sin embargo, cuando el sustituyente es Br, el rendimiento cae dramáticamente a un 29 %. En el caso del sustrato 4b, con un grupo nitro como sustituyente en posición 5, luego de repetidos intentos, sólo se pudo obtener el producto deseado con un rendimiento del 13 %, obteniéndose como coproducto el reactivo de partida sin el grupo protector Boc con una recuperación del 86 %. Se cree que esto se

debe a la fuerte electronegatividad del grupo nitro, el cuál debilita considerablemente la fuerza del enlace N1-Boc, siendo de esta forma la desprotección del sustrato de partida 4b muy rápida en comparación a la vinilación, provocando posibles interacciones de los residuos de Boc con el catalizador de Pd, desactivándolo.¹³⁰

Tabla 1. Rendimientos utilizando el método C-1 para la reacción de vinilación de tert-butil-3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilatos 5 sustituidos.

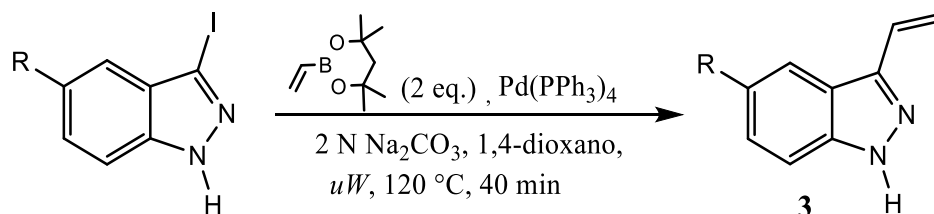


Compuesto	R	Rendimiento (%)
4a	H	60
4b	NO ₂	13
4c	Br	29

Buscando optimizar los rendimientos y permitir una amplia variabilidad de sustituyentes en la posición 5, se decidió intentar esta reacción utilizando los previamente sintetizados 3-iodoindazoles sin protección en N₁. Pese a que los antecedentes previos eran desalentadores, ya que describen casi en su totalidad reacciones de acoplamiento cruzado en 3-iodoindazoles quimioselectivamente en posición N₁²⁸⁻³³, o bien, una mezcla entre las posiciones N₁ y C₃ cuando se ocupa un amplio exceso de compuesto organometálico²⁸, fue de gran interés para nuestro grupo de investigación apoyar o refutar este comportamiento para nuestro sistema particular. Para

ello, en un principio se utilizaron los sustratos **3a**, **3b** y **3c** y se emularon las condiciones anteriormente propuestas para los tert-butil-3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilatos (**procedimiento C-2**). Los resultados muestran que no sólo se logró obtener los 3-vinilindazoles deseados, si no que también se logró mejorar consistentemente los rendimientos obtenidos utilizando el procedimiento C-1 (Tabla 2).

Tabla 2. Rendimientos utilizando el método C-2 para la reacción de vinilación de los compuestos **3a-3c**.



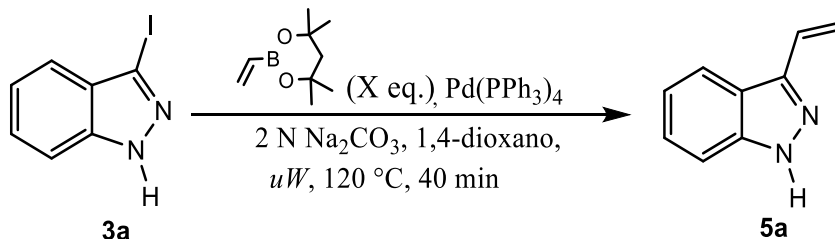
Compuesto	R	Rendimiento (%)
3a	H	75
3b	NO ₂	87
3c	Br	60

Pretendiendo optimizar y estandarizar este método, se realizaron estudios en torno a las condiciones tales como: equivalentes de ácido borónico utilizado, tipo de catalizador, tiempo y temperatura de reacción y fuente de energía.

En primer lugar, se realizó la reacción de vinilación sobre el sustrato **3a**, con 1, 2 y 3 equivalentes de pinacol vinilboronato, manteniendo el resto de las condiciones idénticas (Tabla 3). Al usar 1 equivalente de ácido borónico, se obtuvo el producto vinilado final **5a** con un 48 % de rendimiento, recuperándose un 33 % de precursor **3a** que permaneció sin reaccionar,

mientras que con un gran exceso de pinacol vinilboronato, se obtuvo el producto vinilado **5a** con un 59 % de rendimiento. Usando estas últimas condiciones, no se encontraron rastros de precursor **3a**.

Tabla 3. Resultados de la vinilación del sustrato **3a** con distintos equivalentes de pinacol vinilboronato.



Número de equivalentes	Rendimiento (%)	Producto secundario
1	48	 33 %
3	59	no identificado
2	75	no identificado

Con el fin de explorar si la naturaleza del sistema catalítico puede influir en el curso de la reacción o en la relación de los productos, también se realizaron ensayos de reacción de vinilación bajo irradiación de microondas empleando 3-iodoindazol (**3a**) replicando el resto de las condiciones anteriormente descritas (presencia de base acuosa, 1,4-dioxano como disolvente y dos equivalentes de pinacol vinilboronato) usando diferentes catalizadores (Tabla 4).

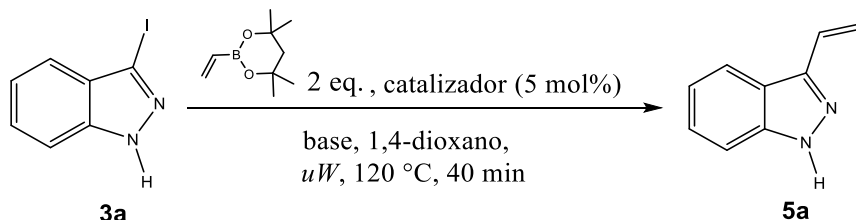
Todos los sistemas catalíticos empleados condujeron a la C-3-vinilación de 3-iodoindazol **3a** sin la necesidad de *N*-protección. Sin embargo, sólo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ condujo a la conversión completa del sustrato de partida, produciendo un 50 % de 3-vinilindazol **5a**. En todos los demás casos, se

recuperó una cantidad significativa de 3-iodoindazol **3a** no reaccionante, otorgando un pobre rendimiento de la reacción.

El uso del sistema catalítico Pd(OAc)₂/XanthPhos condujo a un mayor porcentaje de recuperación de sustrato que el rendimiento del producto (32 % v/s 20 % para **3a** y **5a**, respectivamente). Por otro lado, Pd(OAc)₂ condujo a rendimientos similares tanto para el producto de vinilación como para el sustrato (34 % de **5a** v/s 35 % de **3a**), sin embargo, el rendimiento del producto fue pobre. Asimismo, el catalizador basado en níquel no mostró mejoras en el rendimiento de la reacción de vinilación; aunque fue posible obtener el producto de reacción final. Este tuvo un rendimiento muy bajo y se recuperó una cantidad importante del precursor yodado (44 % v/s 20 % para **3a** y **5a**, respectivamente).

Por lo tanto, utilizando varios sistemas catalíticos, se revela la versatilidad y tolerabilidad de la reacción de vinilación ante la falta de protección en N1. Sin embargo, los resultados logrados fueron inferiores a los obtenidos cuando se empleó Pd(PPh₃)₄ como catalizador, siendo, aparentemente este sistema catalítico el óptimo para la reacción de acoplamiento de Suzuki en la introducción de la porción vinilo sobre 3-iodoindazol.

Tabla 4. Resultados de la vinilación del sustrato **3a** con distintos sistemas catalíticos.

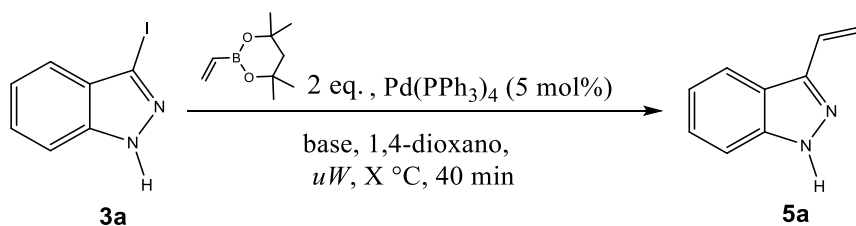


Catalizador	Base	3a (%)	5a (%)
Pd(OAc) ₂ /XanthPhos	K ₃ PO ₄	32	20
Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃	35	34
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ /PPh ₃	Na ₂ CO ₃	-	50
NiCl ₂ (dppe)/ dppe	K ₃ PO ₄	44	20
Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	-	75

Adicionalmente, con el fin de estudiar el efecto de la temperatura sobre esta reacción, se realizaron pruebas utilizando 80 °C, 120 °C y 180 °C respectivamente.

Los resultados obtenidos mostraron que a temperaturas de 80 °C y 180 °C, es posible la obtención del producto vinilado esperado. Sin embargo, los rendimientos de obtención de **5a** (52 % y 68 %; respectivamente) no superaron a los obtenidos con la temperatura utilizada en un comienzo (120 °C). De esta forma se comprobó que la temperatura óptima para realizar este acomplamiento es de 120 °C (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de la vinilación del sustrato **3a** a distintas temperaturas.



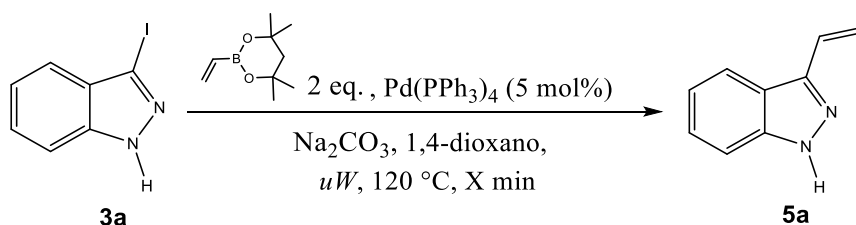
Temperatura (°C)	5a (%)
80	52
120	75
180	68

Otro parámetro que fue considerado como importante, fue el tiempo de reacción, por lo cual se decidió ensayar la reacción de vinilación variando el tiempo de reacción entre 20 y 60 minutos.

En todos los casos, se encontró la formación del producto esperado, sin embargo, tras 20 minutos de reacción, se recuperó una gran cantidad de precursor **3a**, encontrándose sólo un 15 % de producto **5a** (Tabla 6). Este comportamiento puede deberse a que probablemente se necesite más tiempo para la formación de los intermediarios del ciclo catalítico, por lo cual la reacción resulta incompleta.

Por otra parte, cuando se dejó la reacción bajo irradiación por 60 minutos, no se encontraron rastros del producto de partida **3a**, pero el rendimiento del producto esperado **5a** fue bajo (35%, Tabla 6). Este rendimiento puede deberse a que los vinil indazoles, al tener una estructura bastante similar al estireno, son sustratos altamente polimerizables^{134,135}, por lo tanto, bajo un prolongado tiempo, la irradiación de microondas podría catalizar una eventual polimerización por adición del vinil indazol formado. Si bien bajo estas condiciones no se encontraron rastros de un producto secundario, esto pudo deberse también a la descomposición del núcleo indazol en fracciones más polares, haciendo difícil su aislamiento por purificación en columnas de sílica.

Tabla 6. Resultados de la vinilación del sustrato **3a** a distintos tiempos de reacción.



Tiempo (min)	5a (%)	Producto secundario
80	15	
120	75	no identificado
180	35	no identificado

Finalmente, con el objetivo de determinar si el calentamiento por microondas era esencial para el éxito de la reacción, se realizó también la reacción de vinilación de 3-iodoindazol (**3a**), 5-nitro-3-iodoindazol (**3b**) y 5-metoxi-3-iodoindazol (**3g**) bajo condiciones de calentamiento convencional (Figura 33). En todos los casos, la reacción conduce a la obtención del producto correspondiente, pero en rendimientos más bajos (a excepción de **3g**) y un tiempo de reacción más largo que el procedimiento realizado bajo calentamiento por microondas.

El caso de 5-metoxi-3-iodoindazol **3g** es particularmente digno de mención, ya que el trabajo de Hopkins no muestra una reacción de arilación de este derivado de 3-iodoindazol bajo calentamiento convencional (DME a 80 °C) ³⁴. Sin embargo, las presentes condiciones conducen a la obtención del producto de acoplamiento cruzado de Suzuki **5g** con un rendimiento del 75 %, que

evidencia un curso de reacción diferente para la vinilación frente a la reacción de arilación del sustrato previamente descrita por varios autores.

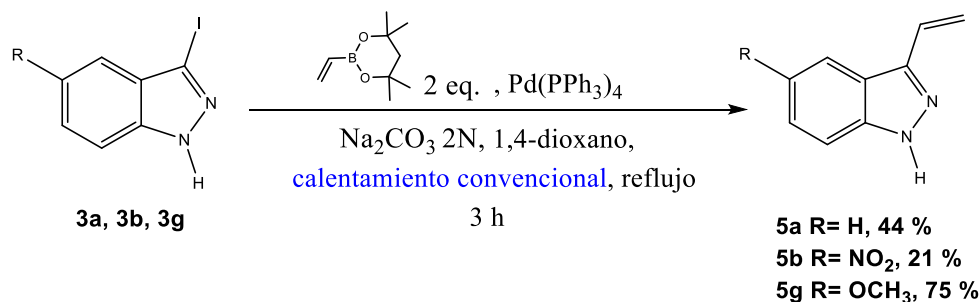


Figura 33. Resultados de la reacción de vinilación de 3-iodoindazoles utilizando calentamiento convencional.

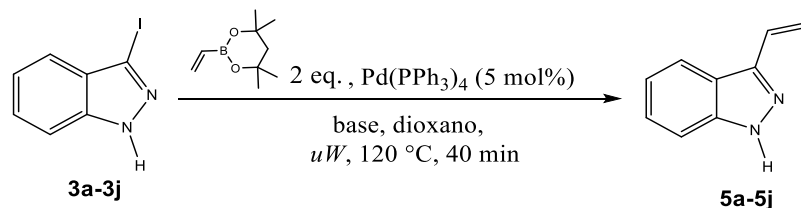
Con todos los resultados obtenidos, tras este exhaustivo estudio sobre la reacción de vinilación de 3-iodoindazoles, se llegó a la conclusión de que las condiciones que se propusieron inicialmente: 2 eq. de pinacol vinilboronato como éster borónico, Pd(PPh₃)₄ como catalizador, Na₂CO₃ (ac.) 2 N como base, 1,4-dioxano como solvente, temperatura de 120 °C, tiempo de 40 min, bajo irradiación de microondas, fueron las óptimas para la obtención de los vinil indazoles esperados.

Con el fin de evaluar el alcance de estas condiciones, la reacción de vinilación se ensayó en varios 5-R-3-iodoindazoles (**5a-5f**) que abarcan una amplia variedad de sustituyentes donores y aceptores de electrones (Tabla 7).

En todos los casos estudiados, el producto aislado fue el derivado de C-3-vinilo, sin detectar ningún producto de N-vinilación competidor. Los rendimientos obtenidos varían de moderados a excelentes. A pesar de la variabilidad en los efectos electrónicos de los sustituyentes C-5, no se observó ninguna correlación ni en el curso de la reacción ni en el rendimiento de los productos de reacción, excepto en los casos extremos: grupos nitro (atractor de electrones) y amino (donador de electrones). En trabajos previos, los autores justificaron la N1-regioselectividad para la N1-arilación debido al

impedimento estérico en la posición 3 inducida por la presencia de yodo²⁸. Sin embargo, en este trabajo, no fue observado este comportamiento en la reacción de vinilación.

Tabla 7. Vinil indazoles (**5a-5j**) obtenidos utilizando el procedimiento C-2.



Sustrato	R	Producto	Rendimiento (%)
3a	H	5a	75
3b	NO ₂	5b	87
3c	Br	5c	60
3d	F	5d	47
3e	Cl	5e	60
3f	CH ₃	5f	49
3g	OCH ₃	5g	58
3h	CN	5h	61
3i	NHBoc	5i	55
3j	NH ₂	5j	36

El alcance de este nuevo procedimiento de acoplamiento cruzado para 3-vinil indazoles desarrollado por nuestro grupo de investigación cobra aún más relevancia al analizar las síntesis previas reportadas para el 3-vinil indazol.

Hasta la fecha, sólo unos pocos trabajos informan la síntesis de 3-vinilindazol (Figura 34). En los años 70, Igeta *et al.* obtuvieron 3-vinilindazol a través de la descomposición térmica y básica de 1-(piridazino[1,6-b]indazol-9(4aH)-il) etan-1-ona con rendimientos bajos a moderados^{136,137}. Otro trabajo del grupo

de Tsuchiya informó la síntesis de 3-vinil indazol a través de una reordenación de 3H-diazepinas por termo o foto-estimulación con rendimientos sobresalientes (95 % y 90 % respectivamente)¹³⁸. Además, Petrillo *et al.* describieron la preparación de 3-vinilindazol a partir de *o*-alilfenilazosulfuros en medio básico con excelente rendimiento.¹³⁹

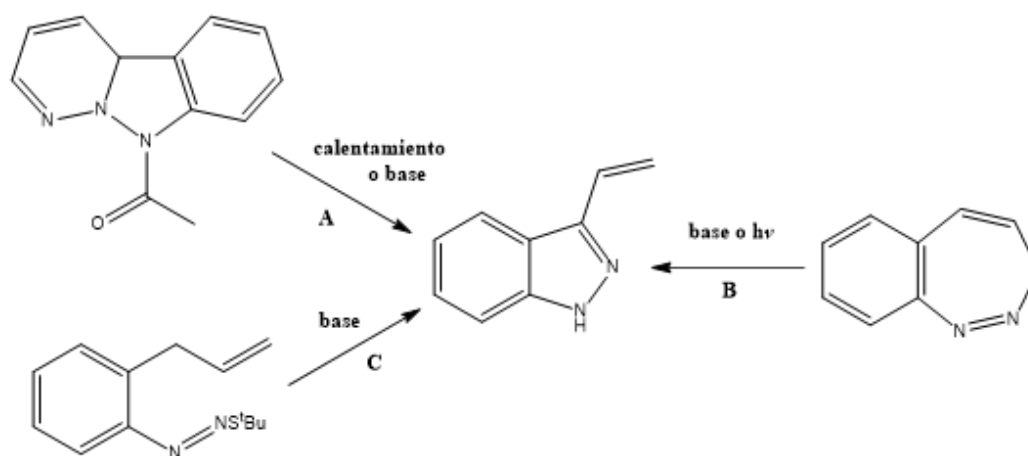


Figura 34. Síntesis previamente reportada para la formación de 3-vinilindazol. A) trabajo de Igeta¹³⁶; B) Trabajo del grupo de Tsuchiya¹³⁸ y C) Informe del grupo de Petrillo¹³⁸.

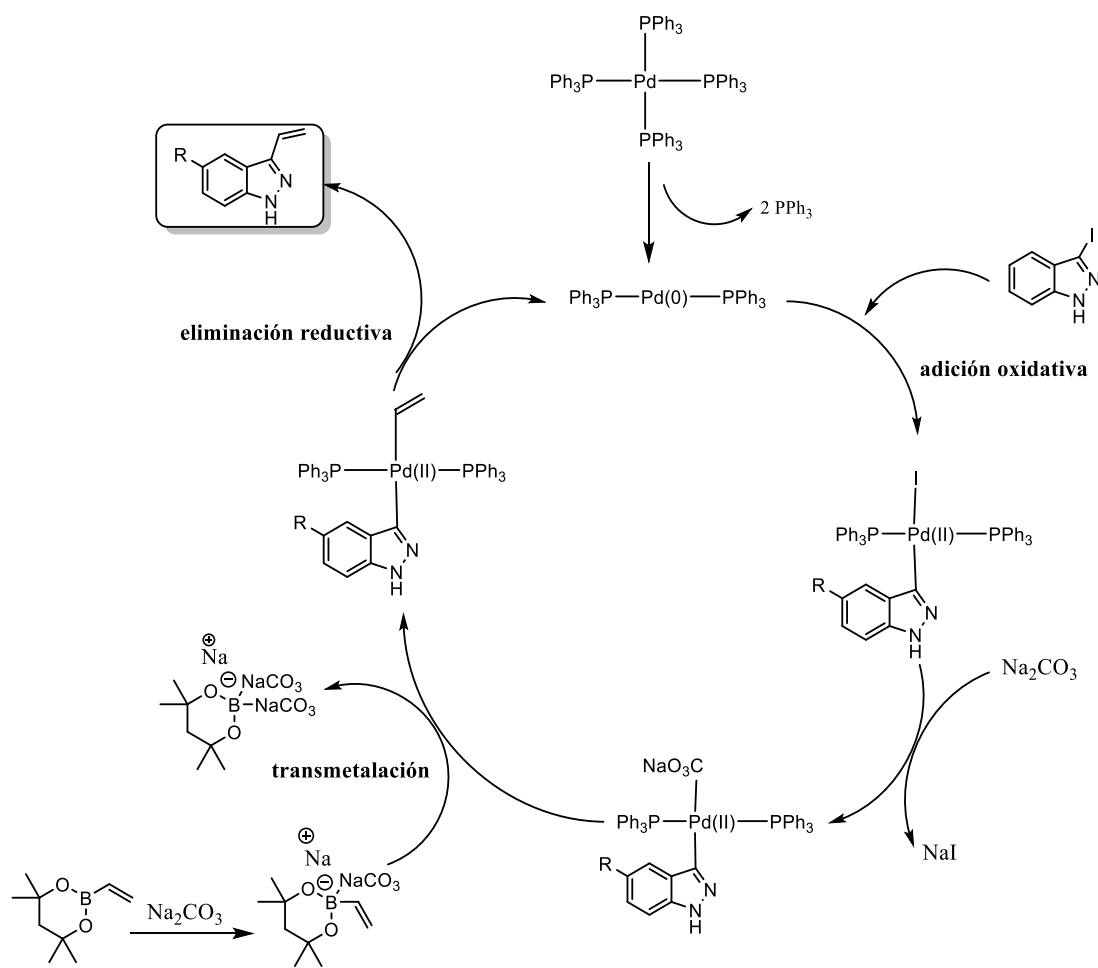
Si bien, existen métodos previos para la obtención de 3-vinilindazol, se puede observar que todos ellos dependen de precursores que son de difícil accesibilidad sintética. Además, las fuertes condiciones de reacción dificultan la estandarización de estos métodos para generar variabilidad dentro del núcleo indazol. Al contrario, el método desarrollado por nuestro grupo de investigación es un método simple, de bajo costo y en condiciones suaves, el cual demostró ser tolerante a una amplia gama de sustituyentes en la posición 5 del núcleo indazol.

No menos importante es que se demostró que es posible realizar reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki sobre 3-iodoindazoles sin protección en

N₁ cuando se trabaja con pinacol vinilboronato como éster borónico, lo cuál abre un debate acerca del curso de las reacciones de acoplamiento cruzado sobre el núcleo indazol. Los notables resultados de esta investigación fueron publicados en una revista del área.¹⁴⁰

El ciclo catalítico correspondiente a esta reacción de vinilación, puede ser explicado como un ciclo clásico de acoplamiento cruzado de Suzuki²⁷ (Esquema 32).

En primera instancia, el catalizador Pd(PPh₃)₄, una especie Pd(II), elimina dos ligandos fosfina de forma espontánea, para generar Pd(PPh₃)₂ una especie Pd(0), necesaria para la iniciación del ciclo catalítico. La primera etapa del ciclo consta de la adición oxidativa de los 3-iodoindazoles 5 sustituidos, donde se rompe el enlace indazol-yodo, para generar dos especies independientes que se unen al átomo de paladio por medio de la formación de dos nuevos enlaces, provocando la oxidación del Pd de un estado 0 a un estado II. Posteriormente, la base Na₂CO₃, la cual es indispensable para el curso del ciclo catalítico, actúa desplazando al átomo de yodo del complejo de paladio, y poniendo en su lugar un equivalente de su base conjugada NaCO₃⁻. La nueva especie generada, interacciona directamente con el éster borónico, el cuál es previamente activado por la base, para producir una reacción de transmetalación, en donde el fragmento vinilo deja de estar unido al átomo de boro para enlazarse a paladio, generando un nuevo complejo organometálico, el cual, en una etapa final, sufre una reacción de eliminación reductiva. En esta etapa, los enlaces Pd-Indazol y Pd-vinilo se rompen, produciendo el acoplamiento de ambas porciones y expulsando el 3-vinilindazol 5-sustituido del ciclo catalítico. Esta pérdida de dos ligandos provoca que el Pd pase de un estado II a un estado 0, generando de esta forma la especie Pd(PPh₃)₂ con la cual puede volver a iniciar el ciclo.



Esquema 32. Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento cruzado de 3-iodoindazoles con pinacol vinilboronato, utilizando $\text{Pd(PPh}_3)_4$ como catalizador.

3.4 Ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles

El tercer paso de la ruta sintética propuesta es la epoxidación de los 3-vinil indazoles-5-sustituídos obtenidos en la etapa de reacción anterior. Este paso sintético representaba una gran interrogante, ya que si bien, los vinil indazoles poseen una estructura muy similar al estireno, el cual es fácilmente epoxidable

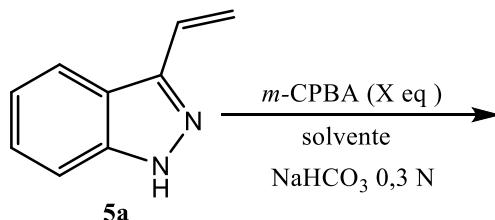
por diversos métodos clásicos,¹⁴¹⁻¹⁴³ a la fecha, no existe ninguna referencia sobre la epoxidación de 3-vinilindazoles o de la obtención de 3-(oxiran-2-il)-indazoles por otros métodos. Por esta razón, se decidió en primera instancia probar la reacción de epoxidación usando métodos clásicos.

3.4.1 Ensayo de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando *m*-CPBA

Existen incontables reportes a lo largo de los años, que describen la epoxidación de distintos tipos de olefinas con perácidos.^{144, 145} Sin embargo, dentro de este tipo de compuestos, sin duda destaca el ácido metacloroperbenzónico por ser una excelente alternativa para la epoxidación de diferentes funciones insaturadas¹⁴⁶, y por ende el perácido más usado en la epoxidación de alquenos.

Fringuelli *et al.*, reportaron la epoxidación de estireno utilizando *m*-CPBA en una solución acuosa 0,3 N de NaHCO₃, con un 95 % de obtención de óxido de estireno¹⁴⁷. Siguiendo este modelo, se procedieron a estudiar estas condiciones sobre el 3-vinilindazol (**5a**). Para el estudio de esta reacción, se variaron parámetros tales como los equivalentes de *m*-CPBA, temperatura, tiempo de reacción y solvente (Tabla 8). Tras una gran cantidad de intentos, no fue posible aislar el epóxido deseado, recuperando en cada caso sólo el sustrato de partida **5a**.

Tabla 8. Resultado de los ensayos de epoxidación de **5a** utilizando *m*-CPBA.



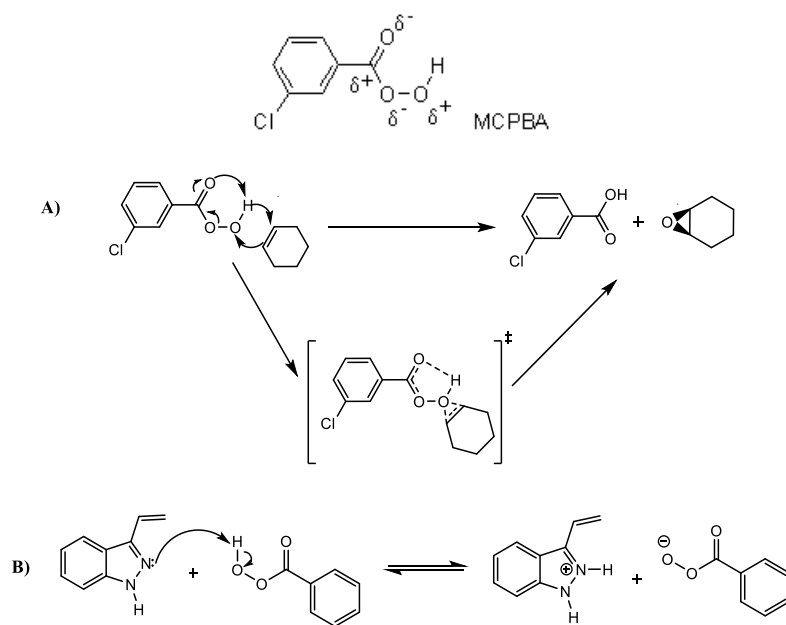
Número de eq. de <i>m</i> -CPBA	Solvente	Temperatura	Tiempo (h)	Resultado
1	H ₂ O	t.a.	0,5	NHR
1,5	H ₂ O	t.a.	0,5	NHR
2	H ₂ O	t.a.	1	NHR
2	H ₂ O	t.a.	1	NHR
2	H ₂ O	reflujo	3	NHR
2	H ₂ O	t.a.	24	NHR
1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0,5	NHR
1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	NHR
2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	NHR

t.a.: Temperatura ambiente, NHR: No hay reacción.

Una posible explicación para la eventual falta de reactividad del 3-vinilindazol frente a *m*-CPBA puede ser deducida al analizar el mecanismo de reacción de epoxidación (Esquema 33A).

En primer lugar, se debe tener en cuenta la reactividad del *m*-CPBA. Éste se encuentra altamente polarizado, con una estructura química que le permite aceptar ataques nucleofílicos en el átomo de oxígeno positivamente polarizado, que se encuentra unido directamente a un átomo de hidrógeno. Las olefinas, al ser ricas en electrones, pueden actuar como nucleófilos, atacando dicha posición y generando un movimiento electrónico hacia el grupo carbonilo del perácido, que da origen a un estado de transición “*butterfly*.”¹⁴⁸ Este decanta finalmente en la transferencia de un átomo de oxígeno desde el perácido hacia la olefina, generando el epóxido y ácido *m*-clorobenzoico.

Teniendo en cuenta la naturaleza de este mecanismo, se puede analizar el caso particular del 3-vinilindazol frente a *m*-CPBA. Una posible y muy probable explicación para el fracaso de esta reacción de epoxidación viene de la naturaleza electrónica del anillo indazólico, cuyo nitrógeno en la posición 2, es de carácter piridínico, y su basicidad le permite extraer el protón ácido del *m*-CPBA. Esta hipótesis permite suponer que lo primero que sucede al poner en contacto ambas especies, es la reacción ácido-base (más rápida), lo cuál genera un equilibrio entre las especies neutras y las especies ionizadas (Esquema 33, B). La base conjugada del *m*-CPBA resulta absolutamente inerte ante un posible ataque nucleofílico por parte de la porción vinílica del 3-vinilindazol sobre el átomo de oxígeno, haciendo imposible la formación del estado de transición “*butterfly*”, lo cual conduce a la obtención final de sólo los sustratos de partida.



Esquema 33. A) Mecanismo de epoxidación de olefinas con *m*-CPBA; **B)** Interacción propuesta entre 3-vinilindazol y *m*-CPBA.

3.4.2 Ensayo de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando H₂O₂

Otro de los métodos altamente utilizados en la epoxidación de olefinas, es aquel que utiliza H₂O₂ como fuente de oxígeno. Se sabe que una solución acuosa diluida de H₂O₂ es la fuente de oxígeno ideal para la epoxidación, debido a que genera agua como subproducto¹⁴⁹. Sin embargo, sólo olefinas ricas en electrones pueden ser epoxidadas con H₂O₂ en ausencia de un catalizador.

Los catalizadores comúnmente utilizados hasta la fecha para la generación de agentes oxidantes *in-situ* son las sales de pertungstato¹⁵⁰, metaloporfirinas¹⁵¹, ácidos selénicos¹⁵², hexafluoroacetona¹⁵³ y nitrilos (oxidación de Payne)¹⁵⁴. Llama especialmente la atención, el método desarrollado por Majetich *et al.*¹⁵⁵, en el cual *N-N'*-d ciclohexilcarbodiimida actúa como agente deshidratante de H₂O₂, generando la altamente reactiva peroxiurea como agente oxidante (Figura 35). Este método demostró ser más versátil y más suave que otros métodos de epoxidación, siendo capaz de epoxidar olefinas de diferente naturaleza¹⁵⁵, aunque con rendimientos similares a otros métodos clásicos.

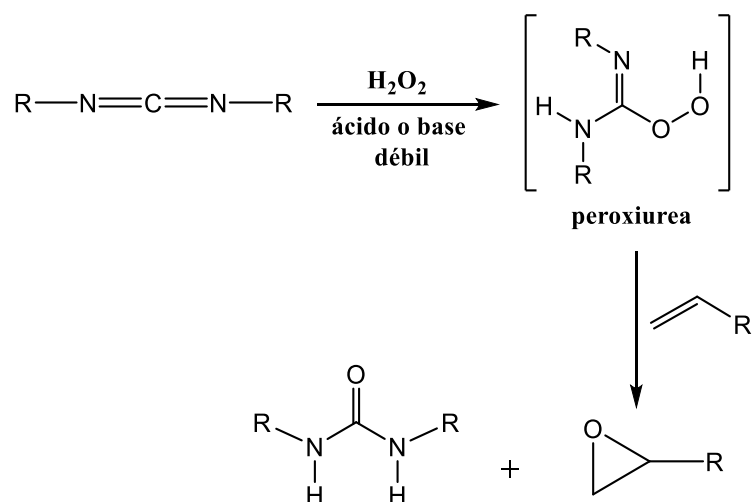
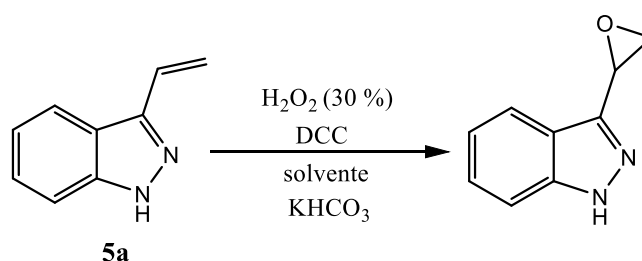


Figura 35. Método de epoxidación descrito por Majetich *et al.*¹⁵⁵

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se decidió ensayar la reacción descrita por Majetich sobre 3-vinilindazol (**5a**), variando condiciones tales como el número de equivalentes de H₂O₂ y de DCC, solvente y también el tiempo de reacción. En todos estos ensayos, sólo producto de partida pudo ser recuperado tras la reacción. (Tabla 9)

Tabla 9. Resultados de los ensayos de epoxidación de 3-vinilindazol (**5a**) utilizando el sistema H₂O₂/DCC.



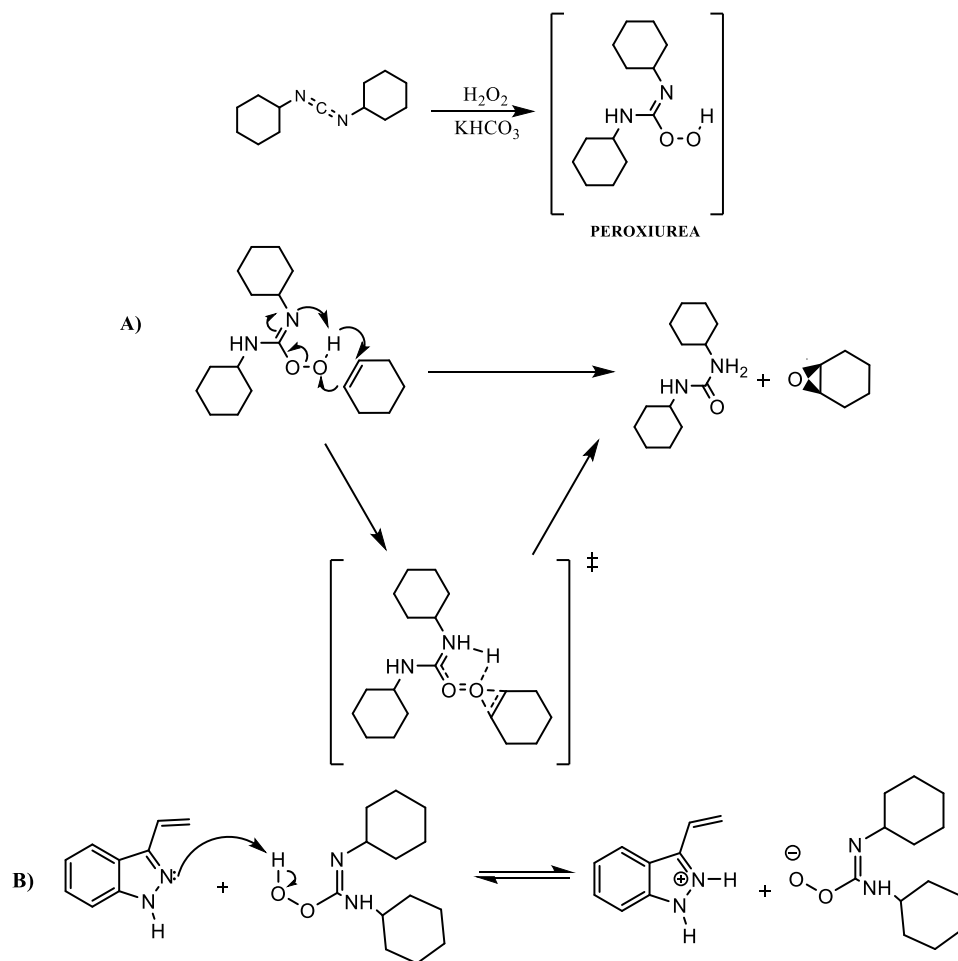
Número de eq. de H ₂ O ₂	Número de eq. de DCC	Solvente	Temperatura	Tiempo (h)	Resultado
2,5	0,2	EtOH	t.a.	24	NHR
5	0,5	EtOH	t.a.	24	NHR
5	1	EtOH	reflujo	48	NHR
5	2	EtOH	reflujo	24	NHR
5	2	i-PrOH	reflujo	48	NHR

NHR: No hay reacción.

Una hipótesis que permite explicar el fracaso de esta reacción de epoxidación sobre el sistema 3-vinilindazol, puede venir del análisis del mecanismo de reacción planteado por Majetich *et al.*

Este mecanismo es esencialmente análogo al mecanismo de epoxidación utilizando *m*-CPBA, ya que la peroxiurea formada de la interacción entre DCC y H₂O₂, actúa como un perácido (Esquema 34A). Por lo tanto, al igual que en el caso anterior (**3.4.1**), el núcleo indazol, cuyo N2 es de carácter piridínico reacciona con el protón ácido de la peroxiurea por medio de una rápida reacción ácido base, generando la especie desprotonada inactiva de la

peroxiurea (Esquema 34B), imposibilitando de esta forma la epoxidación del 3-vinilindazol (**5a**).



Esquema 34. A) Mecanismo de epoxidación de olefinas utilizando el sistema $\text{H}_2\text{O}_2/\text{DCC}$ **B)** Interacción propuesta entre 3-vinilindazol y peroxiurea.

3.4.3 Ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando el sistema catalítico Mn(II)/ 2-PyCO₂H

En búsqueda de un método de epoxidación más específico, se encontró el reciente trabajo publicado en el año 2016 por Moretti *et al.*¹⁵⁶ el cuál describe la utilización de un sistema catalítico compuesto por Mn(CF₃SO₃)₂ y 2-PyCO₂H, para la epoxidación de olefinas utilizando ácido peracético como peroxiácido. Dicho sistema catalítico, cumple la función de estabilizar y otorgar un mayor poder oxidante al perácido, aumentando la eficiencia de oxidación y permitiendo la utilización de este procedimiento para la epoxidación de un amplio rango de olefinas, entre ellas olefinas altamente deficientes en electrones y olefinas que contienen átomos básicos (Figura 36).¹⁵⁶

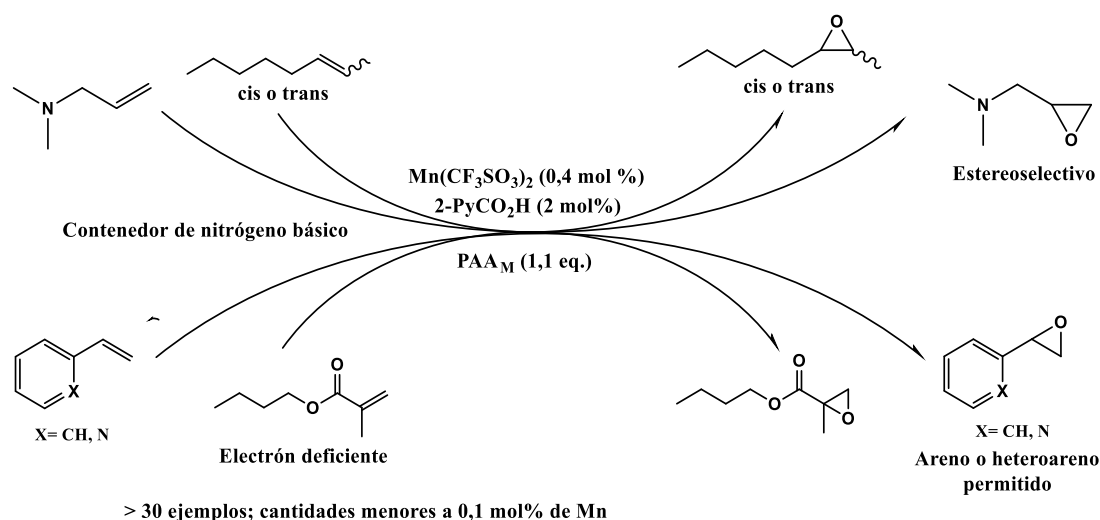


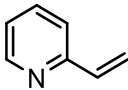
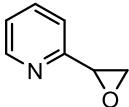
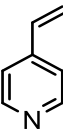
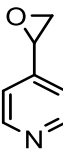
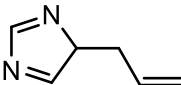
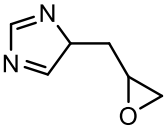
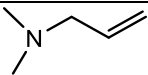
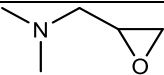
Figura 36. Distintas clases de olefinas epoxidadas utilizando el sistema oxidante Mn(CF₃SO₃)₂- 2-PyCO₂H-PPA.

Para el estudio desarrollado en este trabajo, es de especial interés, la epoxidación de olefinas que contengan átomos de nitrógeno básicos,

compartiendo de esta forma una importante similitud estructural con los 3-vinilindazoles.

Los autores muestran la epoxidación, con buenos rendimientos, de sistemas que contienen aminas alifáticas terciarias, porciones piridínicas e imidazólicas (Tabla 10). Para este propósito, fue necesaria la protección de los átomos de nitrógeno básicos por la generación de los respectivos aductos coordinados con BF_3 , el cual actúa como un ácido de Lewis¹⁵⁷. Sin la utilización de esta protección, se obtuvo evidencia de la descomposición oxidativa de los respectivos alquenos.

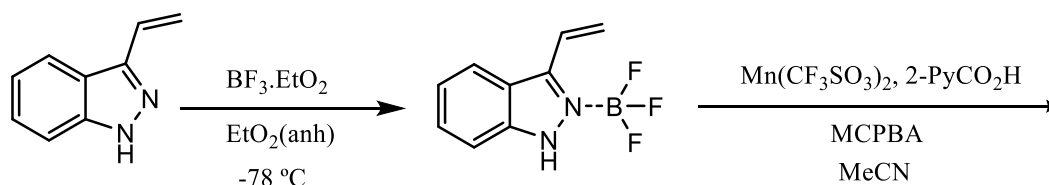
Tabla 10. Ejemplos de epoxidación de olefinas que poseen átomos de nitrógeno básicos por medio de la utilización del sistema oxidante $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2/2\text{-PyCO}_2\text{H-PPA}$.¹⁶⁰

olefina	$\xrightarrow[\text{PPA (1,1 eq.)}]{\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2, 2\text{-PyCO}_2\text{H (1:5 mol/mol)}}$		epóxido
Olefina	Epóxido formado	Rendimiento (%)	
		80	
		77	
		69	
		59	

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se consideró este método como ideal para el intento de epoxidación de los 3-vinilindazoles respectivos, sin embargo, la gran reactividad del PPA lo vuelve un reactivo muy difícil de transportar, y, por lo tanto, imposible de obtener en el corto plazo, por lo que se decidió probar el mismo sistema oxidante, reemplazando PPA por *m*-CPBA.

En un primer paso se procedió a proteger el átomo de nitrógeno básico del 3-vinilindazol (N2), utilizando 1,1 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis, en Et_2O anhidro a -78°C ¹⁵⁶, obteniéndose un aceite incoloro límpido. El intermediario protegido, fue entonces inmediatamente usado para la reacción de epoxidación, bajo el sistema oxidante $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2/2\text{-PyCO}_2\text{H}/m\text{-CPBA}$, utilizando distintas cantidades de *m*-CPBA. Al término de cada reacción, sólo fue posible recuperar el sustrato de partida (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de los ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando el sistema oxidante $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2/2\text{-PyCO}_2\text{H}/m\text{-CPBA}$.



Número de eq. de $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$	Número de eq. de 2-PyCO ₂ H	Número de eq. de MCPBA	Tiempo (h)	Resultado
4×10^{-3}	0,02	1,1	1	NHR
4×10^{-3}	0,02	1,5	12	NHR
4×10^{-3}	0,02	2	24	NHR

NHR: No hay reacción.

No existe una explicación clara o alguna teoría fuertemente sustentable acerca del fracaso de esta reacción para el sistema ensayado, sin embargo, al analizar el mecanismo, es posible dilucidar que el rol del átomo de manganeso es fundamental.

En primer lugar, este átomo cumple el rol de coordinarse a 2-PyCO₂H, el cual actúa como un ligando bidentado, donde el átomo de nitrógeno básico piridínico es un donador de electrones σ , mientras que el átomo de oxígeno de la función ácida actúa como un donador aniónico de electrones σ y π ¹⁶⁰ (Figura 37).

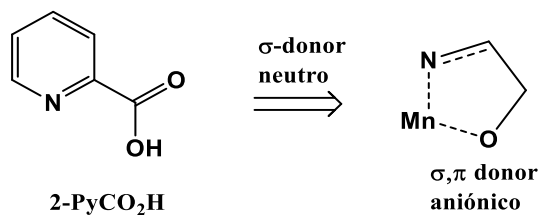
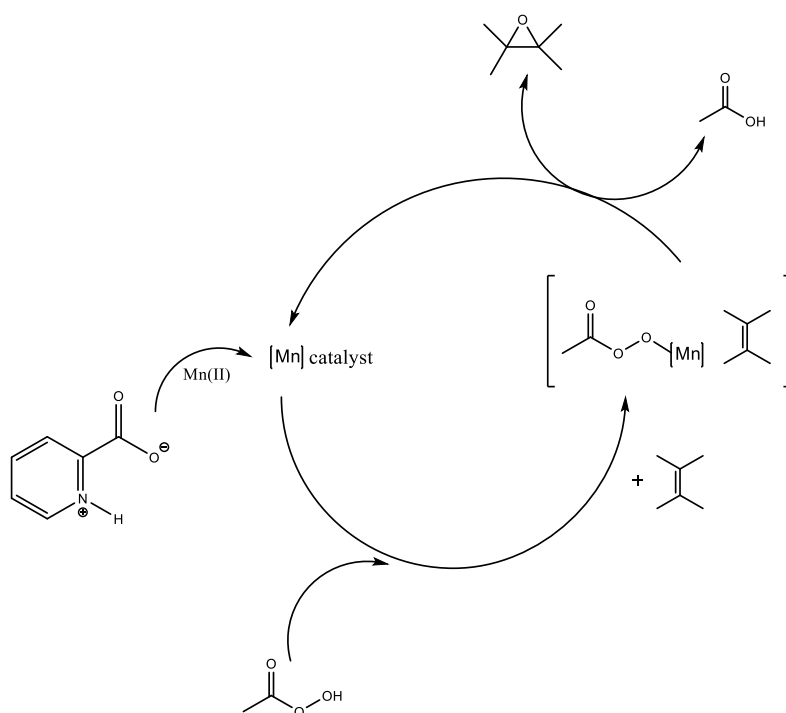


Figura 37. Modo de coordinación de 2-PyCO₂H con el átomo de Mn.

Hasta el momento, es un poco prematuro saber con exactitud el mecanismo de esta reacción de epoxidación catalizada, sin embargo, Dong *et al.*¹⁵⁸ proponen un ciclo catalítico que permite explicar los pasos necesarios para producir el epóxido a partir de las respectivas olefinas (Esquema 35).



Esquema 35. Ciclo catalítico propuesto por Dong *et al.* para la epoxidación de olefinas utilizando Mn(II), 2-PyCO₂H y PPA.

Se puede observar que, en este ciclo catalítico, el Mn, además de complejarse de forma bidentada con 2-PyCO₂H, puede coordinarse con el perácido respectivo, formando un complejo que poseerá un mayor poder oxidante en comparación al perácido en sí. Se observa, además, que, como subproducto de la epoxidación, se obtiene el ácido respectivo derivado del perácido utilizado. Para el caso del PPA, se obtiene ácido acético como subproducto, del cual, se estudió la influencia sobre el ciclo catalítico, llegándose a la conclusión de que no influye significativamente sobre la catálisis. Distinto es el caso del *m*-CPBA, del cual no se tienen estudios previos acerca de su unión con el complejo catalítico de Mn.

Una de las razones que pudieron llevar al fracaso de la epoxidación para el sistema 3-vinilindazol propuesto, es la naturaleza del perácido utilizado, ya que el *m*-CPBA al ser un perácido aromático, es menos reactivo que PPA (perácido

alifático), pudiendo tener problemas para complejarse con Mn o bien, el complejo formado podría no tener el poder oxidante suficiente como para formar el epóxido. Además, el subproducto de esta reacción sería ácido *m*-clorobenzoico, el cual es más grande en tamaño que el ácido acético, por lo tanto podría influir directamente sobre el complejo de Mn y por ende, desactivar el sistema catalítico.¹⁵⁸

Desde el punto de vista del sustrato, sigue siendo un misterio el rol que posee el sistema *N-N*-adyacente del núcleo indazol, frente a la acción de agentes oxidantes, ya que incluso protegiendo el N2 con un ácido de Lewis, el núcleo podría tener un carácter básico que lleve a la desactivación de los perácidos o peróxidos utilizados para la epoxidación, haciendo inefectiva la utilización de éstos sobre el sistema 3-vinilindazol.

3.4.4 Ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando NBS en medio básico

En busca de un método capaz de epoxidar olefinas sin la utilización de medio ácido, se encontró el procedimiento descrito por Walsh *et al.*¹⁵⁹, en el cuál se utiliza NBS en medio básico, para generar la epoxidación de 2-vinil-4-ciano piridina, por medio de la formación y ciclación *in-situ* de una halohidrina (Figura 38).

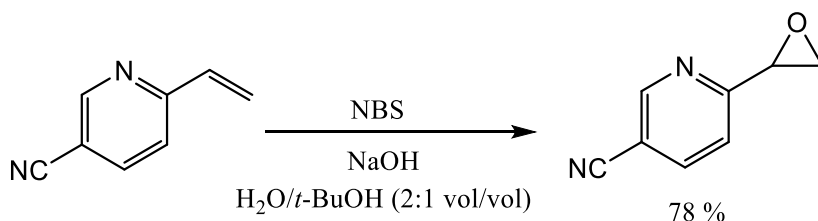
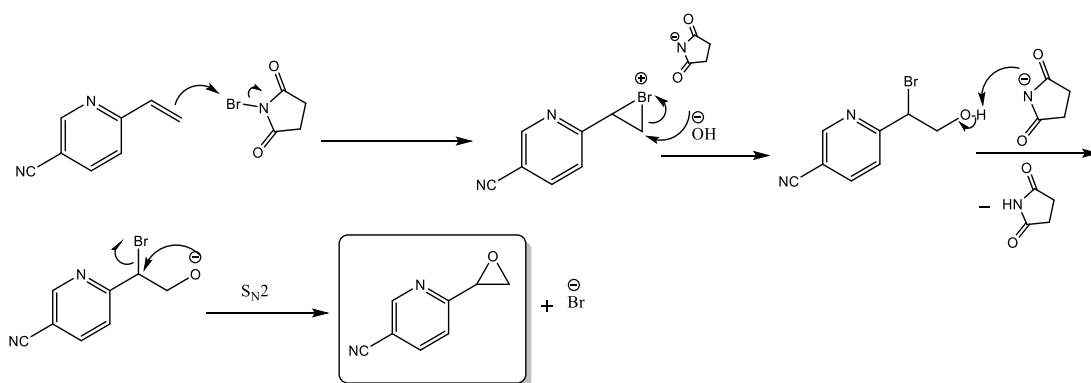


Figura 38. Epoxidación de 2-vinil-4-cianopiridina reportada por Walsh *et al.*¹⁵⁹

El mecanismo de esta reacción comienza con la formación de la halohidrina por medio de la interacción de la olefina con NBS, generando el ión bromonio

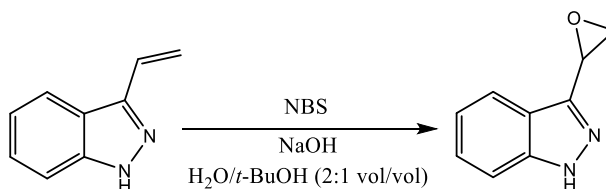
intermediario, el cual, recibe el ataque nucleofílico por parte del ión hidroxilo proveniente del NaOH. Dicha halohidrina, sufre la ciclación *in-situ* en medio básico, por medio del ataque del ión alcóxido sobre el halogenuro de alquilo, por un mecanismo de S_N2, dando origen de esta forma al epóxido esperado (Esquema 36).



Esquema 36. Mecanismo propuesto para la epoxidación de olefinas utilizando NBS en medio básico.

A simple vista, este método parece bastante adecuado para la epoxidación de 3-vinilindazoles, ya que al igual que piridina, el núcleo indazol posee un átomo de nitrógeno de carácter básico que, en este caso, no debería tener ningún tipo de interacción con los reactivos. Fue así como se llevó a cabo la reacción de epoxidación de 3-vinilindazol en las condiciones anteriormente descritas, sin embargo, en los distintos intentos en donde fueron ensayadas diferentes cantidades de NBS, no se encontraron rastros del epóxido esperado, recuperando solamente sustrato de partida (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados de los ensayos de epoxidación de 3-vinilindazoles utilizando el sistema NBS/NaOH.



Número de eq. de NBS	Número de eq. de NaOH	Tiempo (h)	Resultado
1,1	3	2	NHR
1,5	3	4	NHR
2	3	12	NHR
3	3	24	NHR

NHR: No hay reacción.

La falta de éxito de esta reacción tiene que ver sin lugar a dudas, con la interacción entre la porción vinílica de 3-vinilindazol y NBS.

Para las distintas cantidades de NBS ensayadas, éste no parece reaccionar con la olefina proveniente del 3-vinilindazol, haciendo suponer que dicha olefina es deficiente en electrones. Esto llevaría a la imposibilidad de un ataque sobre el átomo de Br de NBS por parte del doble enlace del vinil indazol, y por ende a la no formación de ión bromonio lo cual impide la formación del epóxido deseado.

3.5 Ensayos de hidroaminación anti-Markovnikov sobre 3-vinilindazol

Al observar estructuras del tipo estireno, es difícil imaginar una adición nucleofílica sobre la porción vinílica, ya que ésta, está formando parte del sistema aromático, por lo tanto, no se encuentra deficiente en electrones. Sin embargo, existen algunos reportes que describen la adición anti-Markovnikov

de aminas secundarias sobre el doble enlace exocíclico de derivados de estireno utilizando bases fuertes como sales de litio o NaH¹⁶⁰⁻¹⁶², en una reacción que emula una adición de Michael sobre sistemas carbonílicos α - β insaturados, siendo en este caso una adición 1-6 conjugada¹⁶¹.

En el año 2017, Germain *et al.* realizaron un estudio acerca de hidroaminaciones sobre vinil-arenos, comparando distintos métodos y proponiendo nuevas condiciones de reacción (Figura 39)¹⁶².

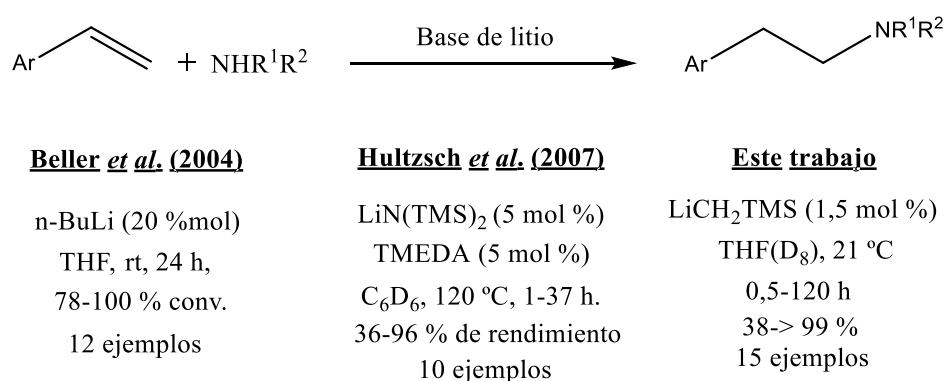
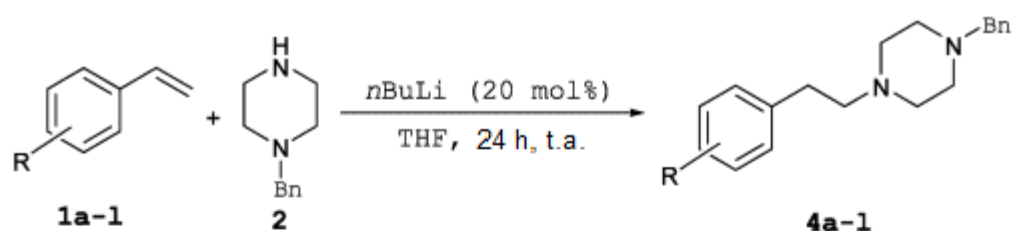


Figura 39. Distintos métodos utilizados para la hidroaminación anti-Markovnikov de vinil-arenos con aminas secundarias.¹⁶²

De estos trabajos, llamó particularmente la atención el método desarrollado por Beller *et al.*¹⁶⁰ debido a que propone la utilización de *n*-Buli y NaH como bases y THF como solvente, reactivos de uso general y de fácil acceso, comparados con los métodos de Hultzsich y Germain, que proponen el uso de solventes deuterados, altamente costosos y bases de litio más complejas.

El trabajo reportado por Beller muestra la adición de *N*-bencilpiperazina sobre distintos derivados de estireno, utilizando *n*-Buli como base a temperatura ambiente, obteniendo excelentes rendimientos (Figura 40).



Entrada	R	Olefina/ amina	Conv. ^[b] [%]	Producto (Rendimiento ^[c] [%])
1	H	2:1	82	4a (80)
2	4-Cl	2:1	99	4b (60)
3	4-Me	2:1	99	4c (96)
4	4-OMe	2:1	100	4d (99)
5	4-F	2:1	98	4e (87)
6	3-Cl	2:1	94	4f (85)
7	3-Me	2:1	80	4g (47)
8	3-Br	2:1	90	4h (41)
9	3-CF ₃	2:1	78	4i (69)
10	2-Br	1:1	88	4j (59)
11	[d]	2:1	96	4k (94)
12	4-Ph	2:1	98	4l (98)

[a] Condiciones de reacción: **2** (2.2 mmol), olefina en THF (5 mL) en un tubo de presión. [b] Determinado por CG con hexadecano como standar interno (basado en **2**). [c] Rendimiento del producto aislado. [d] 2-vinilnaftaleno fue usado.

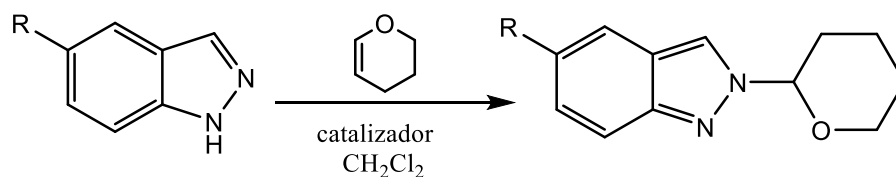
Figura 40. Método reportado por Beller *et al.*¹⁶⁰ para la hidroaminación antiMarkovnikov de derivados de estireno.

3.5.1 Ensayos de hidroaminación de 3-vinilindazoles utilizando *n*-Buli y fenilpiperazina

Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente expuestos, se intentó reproducir el método reportado por Beller *et al.* para llevar a cabo la hidroaminación de 3-vinilindazoles. Sin embargo, el núcleo indazol posee una importante limitante estructural, que es el protón ácido sobre N1 el cuál puede ser fácilmente extraído por una base fuerte, por lo tanto, para intentar esta síntesis fue necesaria la protección de 3-vinilindazol.

Dentro de los grupos protectores para el grupo indazol, destaca DHP por su inercia ante medios básicos, su bajo costo y su fácil desprotección, resultando este grupo ideal para la protección de átomos de nitrógeno indazólicos, que serán posteriormente sometidos a medios altamente básicos. Dentro de este contexto, Slade *et al.* reportaron un método eficaz y regioselectivo de protección tanto para el átomo de nitrógeno N1 como para el átomo de nitrógeno N2 del núcleo indazol.³ Para ello, los autores varían tanto el tiempo, como el catalizador ácido utilizado, siendo el producto cinético la protección en N2, y el producto termodinámico la protección en N1 (Tabla 13).

Tabla 13. Protección regioselectiva de indazoles-5-sustituídos utilizando DHP y un catalizador ácido.³

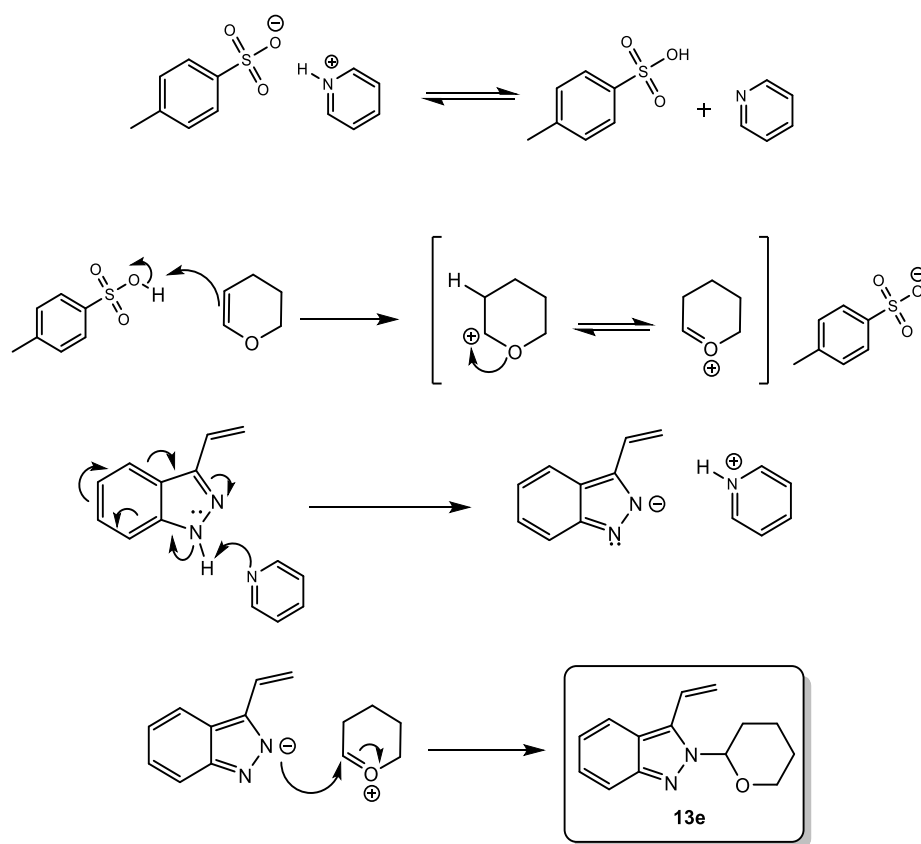


R	Catalizador	Tiempo (h)	Protección	Rendimiento (%)
Br	PTSA	1	N1	98
Br	PPTS	5	N2	92
H	PTSA	18	N1	100
H	PPTS	12	N2	91
NO ₂	PTSA	18	N1	100
NO ₂	PPTS	16	N2	75

Observando las condiciones de reacción reportadas y su relación con la regioselectividad de protección, se decidió utilizar condiciones análogas para la protección de 3-vinilindazol en N2 (procedimiento D), obteniéndose satisfactoriamente el producto esperado (**13e**), con un 52 % de rendimiento. El mecanismo de esta reacción (Esquema 37) es dependiente del medio ácido utilizado, el cual actúa protonando la porción olefínica del DHP. La carga positiva que se genera producto de esta protonación es estabilizada por el par

de electrones del átomo de oxígeno, generando la especie electrofílica que recibirá el ataque por parte del N2 del núcleo indazol.

Se piensa que la molécula de piridina proveniente de la sal *p*-toluenosulfonato de piridina (PPTS), es el factor que promueve el movimiento electrónico necesario para el ataque del N2 del núcleo indazol, por sobre el N1, haciendo estas condiciones regioespecíficas hacia la protección en N2.

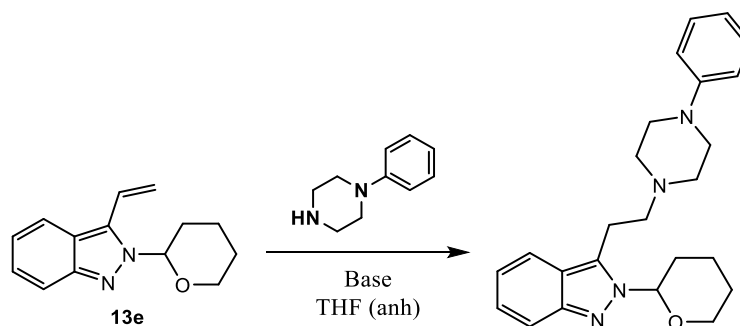


Esquema 37. Esquema mecanístico propuesto para la protección en N2 de 3-vinilindazol utilizando DHP y PPTS como catalizador.

Una vez obtenido el producto **13e**, se procedió a llevar a cabo la reacción de hidroaminación, utilizando *N*-fenilpiperazina como amina secundaria. Como base, se testeó tanto *n*-Buli como NaH, y se variaron condiciones

experimentales tales como temperatura, tiempo de reacción y número de equivalentes de piperazina (Tabla 14).

Tabla 14. Resultados de la reacción de hidroaminación sobre 3-vinilindazol.



Base	Número de eq. <i>N</i> -fenilpiperazina	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado
<i>n</i> -Buli	0,5	t.a.	24	NHR
NaH	1	reflujo	48	NHR
<i>n</i> -Buli	0,5	t.a.	24	NHR
NaH	1	reflujo	48	NHR

t.a.: Temperatura ambiente, NHR: No hay reacción.

Como puede observarse en la Tabla 13, todos los intentos de hidroaminación sobre 3-vinilindazol fueron infructuosos. Esto permite llegar a la conclusión de que el sistema aromático conjugado 3-vinilindazol es notablemente más estable en comparación a derivados de estireno y compuestos similares, ya que la piperazina, desprotonada por la base, no es capaz de unirse a la olefina exocíclica, y por ende se obtiene como resultado de la reacción sólo los sustratos de partida.

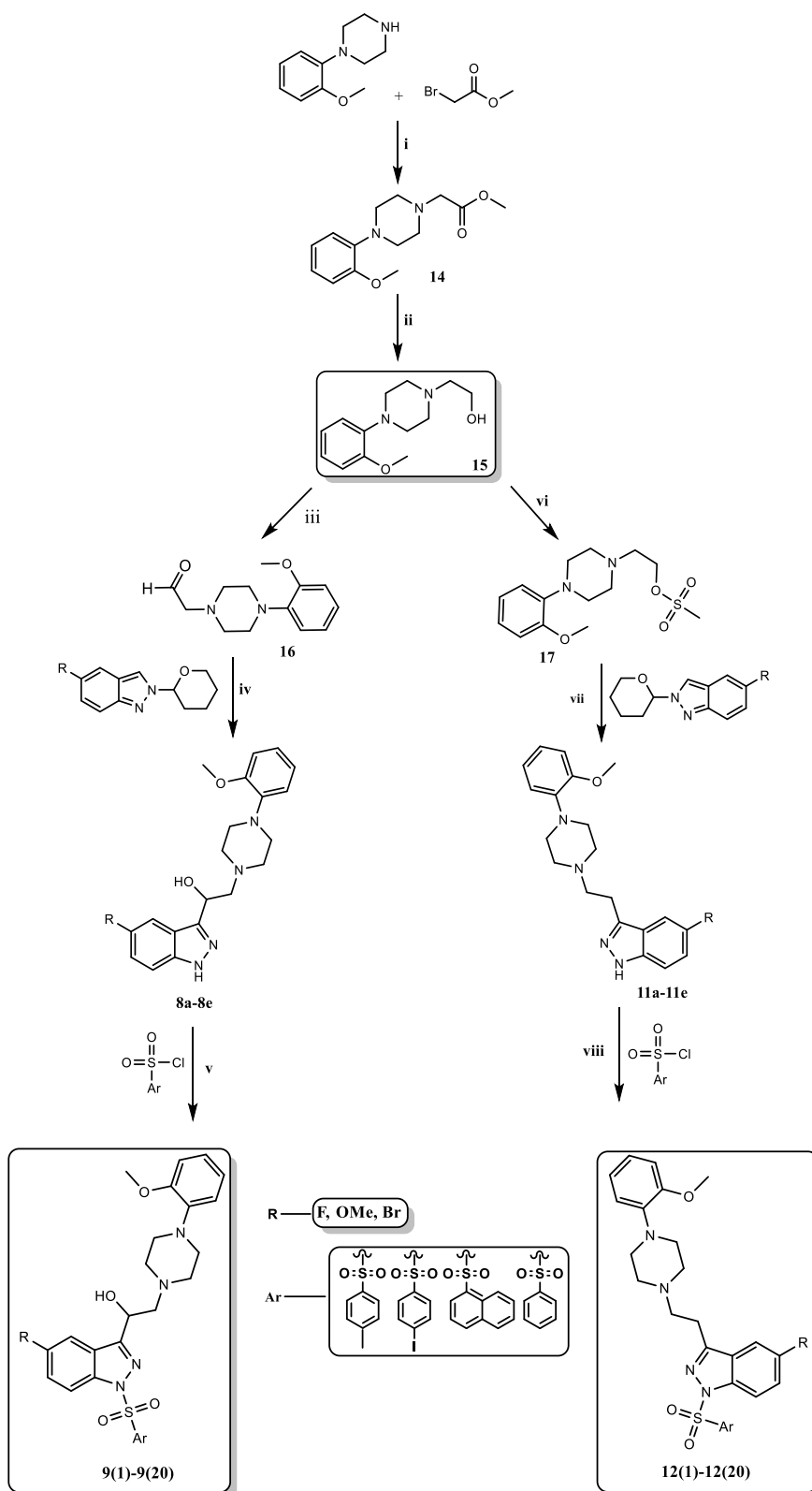
3.6 Desarrollo de una nueva metodología sintética a partir de la metalación en la posición 3 del núcleo indazol

Dada la aparente falta de reactividad del sistema 3-vinilindazol frente a distintos tipos de reacciones que actúan sobre la porción vinílica, se decidió estudiar la posibilidad de desarrollar una nueva ruta sintética, que pudiera dar acceso a las dos series de compuestos propuestos en los objetivos de este proyecto (*N*-arilsulfonilindazoletanos y *N*-arilsulfonilindazoletanos).

La visita al grupo de investigación de la Dra. Valérie Collot, en la universidad de Caen, Francia, abrió perspectivas acerca de nuevas y efectivas reacciones de funcionalización del núcleo indazol, respaldadas por más de 30 años de trabajo con este heterociclo.

Una de las metodologías que llamó la atención fue la de funcionalización en posición 3 por medio de una reacción de metalación, promovida por bases como *n*-Buli y NaH (sección 1.1.3.2.3) o el novedoso método desarrollado por Knochel *et al.*⁴⁰ que utiliza 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilamidas (TMP) como bases selectivas para la extracción de protones aromáticos (sección 1.1.3.2.3). Recientemente, en el año 2016, el grupo de Collot desarrolló una metodología muy efectiva para la funcionalización selectiva en la posición 3 del núcleo indazol⁴², por medio de la utilización de TMPMgCl.LiCl como base, y posterior adición de diferentes electrófilos (Figura 8).

Teniendo en cuenta la versatilidad de este último antecedente, se decidió ensayar una nueva ruta sintética, que permitiera el acceso a los productos propuestos, por medio de la utilización de sustratos simples, la cual tendría como etapa clave, la funcionalización en la posición 3 del núcleo indazol por medio de la utilización de TMPMgCl.LiCl como base (Esquema 38).



Esquema 38. Ruta propuesta para la síntesis de derivados *N*-arilsulfonilindazoletanoles y *N*-arilsulfonilindazoletanos. Reactivos y condiciones: (i) K₂CO₃, acetona, t.a., 2 h. (ii) LiAlH₄, THF (anh), reflujo, 12 h. (iii) (CoCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂ (iv) 1) TMPMgClLiCl, THF (anh), 1 h, 2) HCl 1 N. (v) Et₃N, ultrasonido. (vi) MsCl, Et₃N, KOH/H₂O. (vii) 1) TMPMgClLiCl, THF (anh), 1 h, 2) HCl 1 N. (viii) Et₃N, ultrasonido.

Para esta nueva ruta sintética, en primer lugar se procederá a la elaboración del éster **14**, a partir del acoplamiento entre 1-(2-metoxifenil)piperazina y 2-bromoacetato de metilo en medio básico.¹¹³ El intermediario **14**, será posteriormente reducido hasta el alcohol primario **15**, utilizando LiAlH₄ y reflujo⁴³. El alcohol primario **15**, corresponde a un intermediario común tanto para la ruta de síntesis de *N*-arilsulfonilindazoletanoles (**serie I**) como para la síntesis de *N*-arilsulfonilindazoletanos (**serie II**).

Siguiendo la ruta para la obtención de la **serie I**, **15** será oxidado al respectivo aldehído utilizando las condiciones clásicas de Swern, para luego realizar el acoplamiento en medio básico con los indazoles-5-sustituídos protegidos en N2 con THP⁴² (**13a-13e**), dando origen a los alcoholes **8a-8e**. Estos serán protegidos utilizando cloruros de arilsulfonilo comerciales¹²², para dar origen a los arilsulfonilindazoletanoles respectivos **9(1-20)** correspondientes a la **serie I**.

Por otra parte, para acceder a la **serie II**, será necesario convertir el alcohol primario **15** en el respectivo éster sulfónico¹²⁵ **17**. Luego se realizará el acoplamiento en medio básico con los indazoles-5-sustituídos protegidos en N2 con THP (**13a-13e**) dando origen a los intermediarios indazólicos **11a-11e**, los cuales serán finalmente protegidos utilizando cloruros de arilsulfonilo comerciales¹²², para dar origen a los *N*-arilsulfonilindazoletanos respectivos **12(1-20)** correspondientes a la **serie II**.

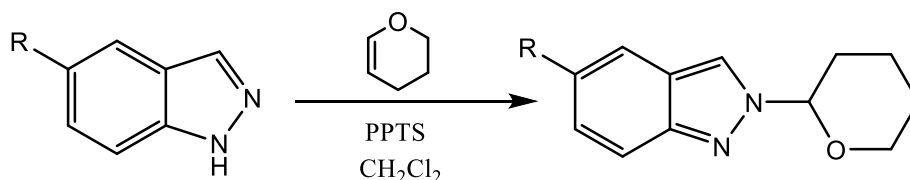
3.6.1 Síntesis de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazoles-5-sustituidos (13a-a)

La síntesis de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazoles-5-sustituidos fue llevada a cabo utilizando la metodología descrita por Slade *et al.*³ la cual fue explicada anteriormente en la sección 3.5.1.

Para cada uno de los indazoles-5-sustituidos utilizados (13a-e), fue posible la protección regioselectiva para el átomo de nitrógeno 2, con rendimientos similares a los reportados (Tabla 15), existiendo una leve mejoría de rendimiento en el caso del sustrato 5-nitroindazol.

El mecanismo de esta protección regioselectiva para el N2 del núcleo indazol, fue descrito anteriormente (Esquema 37). Esta reacción de protección resultó ser muy sensible al tiempo utilizado, ya que mayores tiempos de reacción llevaron a la migración del grupo protector desde N2 a N1, provocando una mezcla de productos.

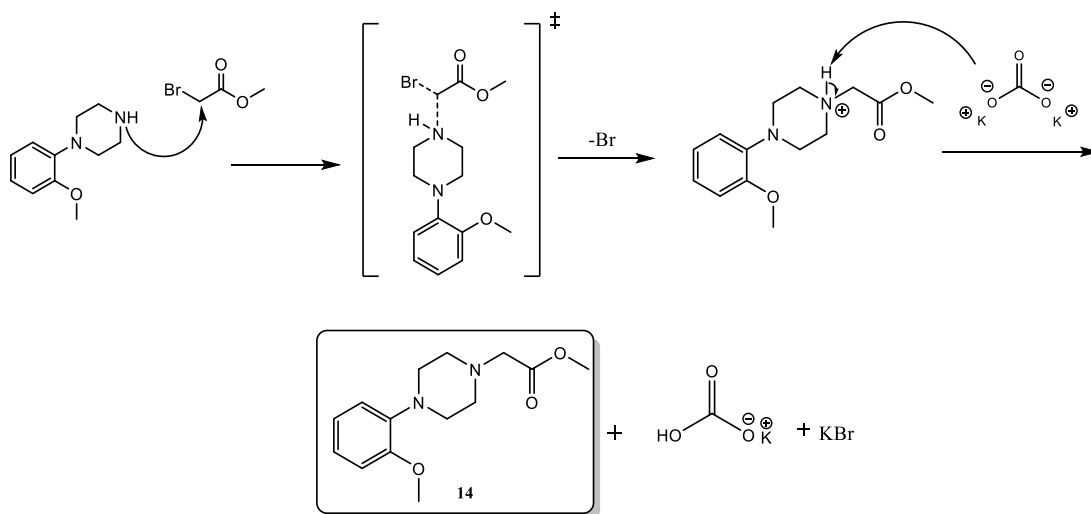
Tabla 15. Rendimientos reportados vs obtenidos utilizando el método de protección regioselectiva de Slade *et al.*



R	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento reportado (%)	Rendimiento obtenido (%)
H	12	91	91
F	6	-	91
Br	5	92	92
NO ₂	16	75	80

3.6.2 Síntesis de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetato de metilo (14)

La síntesis de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) acetato de metilo fue llevada a cabo por medio de acoplamiento entre 1-(2-metoxifenil)piperazina y 2-bromoacetato de metilo utilizando como base K_2CO_3 . El mecanismo de esta reacción corresponde a un mecanismo S_N2 (Esquema 38) y comienza con el ataque por parte del átomo de nitrógeno nucleofílico de la 1-(2-metoxifenil)piperazina al átomo de carbono α al grupo carbonilo del 2-bromoacetato de metilo. Éste corresponde al centro más electrofílico de la molécula que además posee un átomo de bromo, un grupo saliente electronegativo. Luego de formado el estado de transición, se forma el enlace entre el átomo de nitrógeno piperazínico y el átomo de carbono α y se rompe el enlace C-Br, liberando Br^- como grupo saliente. Finalmente, el K_2CO_3 actúa como base, para remover el protón altamente ácido que se encuentra unido al átomo de nitrógeno piperazínico cargado positivamente, dando origen al producto final **14**.



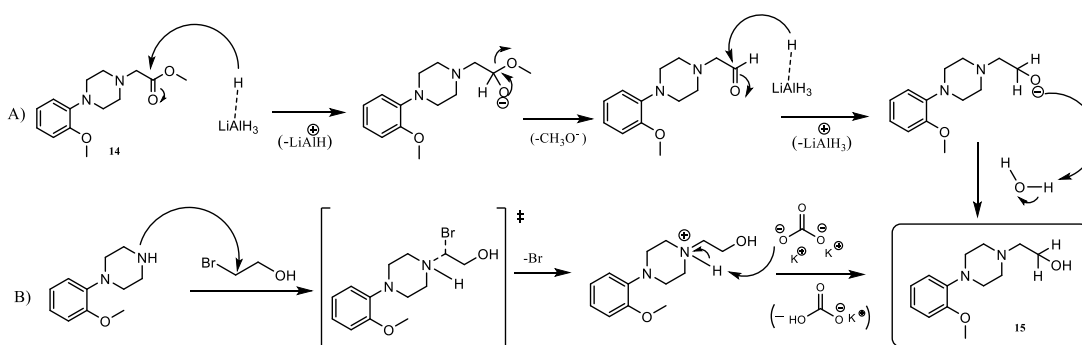
Esquema 39. Mecanismo S_N2 que da cuenta de la formación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) acetato de metilo.

3.6.3 Síntesis de 2-(4-(2-metoxifenilpiperazin-1-il))etan-1-ol (**15**)

El alcohol primario 2-(4-(2-metoxifenilpiperazin-1-il))etan-1-ol pudo ser obtenido utilizando 2 estrategias de síntesis.

La primera de ellas (método A), involucra la reducción del éster **14** con LiAlH_4 hasta llegar al alcohol primario, mientras que la segunda (método B), contempla la reacción directa entre 2-bromoetanol y 1-(2-metoxifenil) piperazina para generar **15**.

El mecanismo de reacción para la reducción con LiAlH_4 corresponde a un mecanismo clásico de adición de nucleófilos sobre derivados de ácidos carboxílicos (adición-eliminación), seguido de un mecanismo clásico de adición de nucleófilos a carbonilos de aldehídos y cetonas (adición). El mecanismo de reacción de acoplamiento entre 2-bromoetanol y 1-(2-metoxifenil)piperazina corresponde a un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Esquema 40).



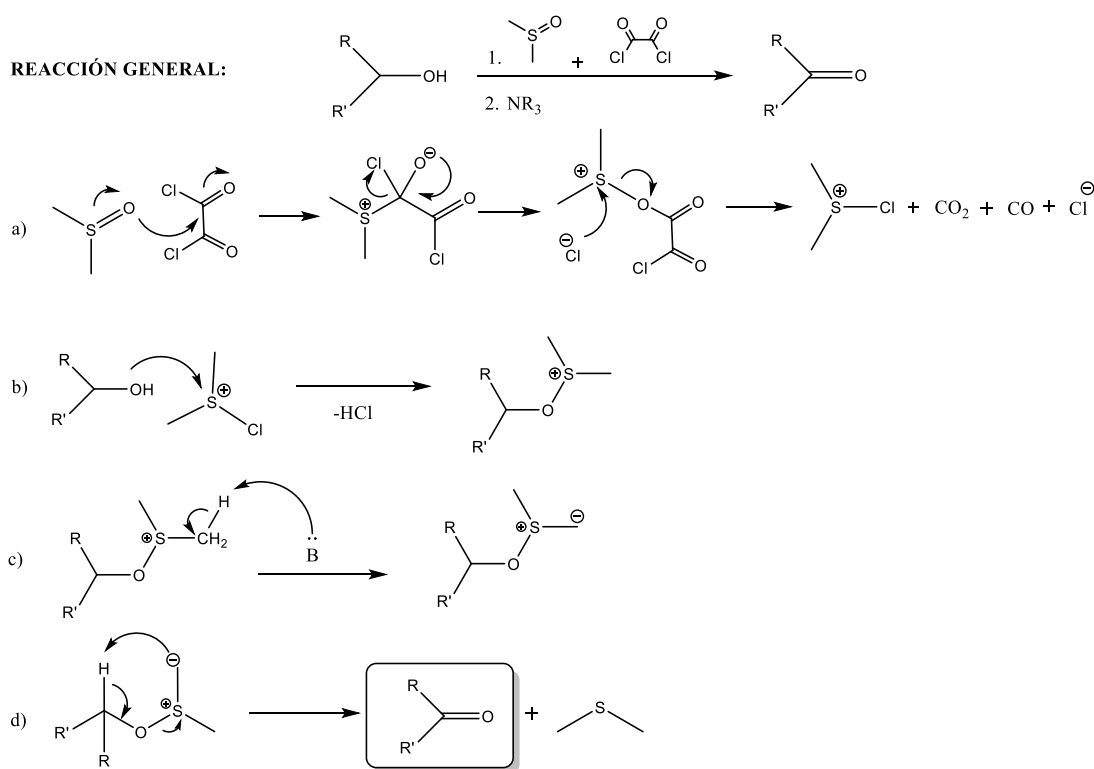
Esquema 40. Mecanismos de reacción para la obtención de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**).

Ambos métodos permiten acceder al producto **15** con una alta pureza, sin embargo, el método de reducción con LiAlH_4 (A) otorga mayor rendimiento (91 %), vs un 43 % para el método de acoplamiento (B) entre 2-bromoetanol y 1-(2-metoxifenil)piperazina. Si bien la diferencia de rendimientos es bastante

significativa, cabe destacar que el método B sólo utiliza un paso de reacción para la obtención del acoplamiento, en comparación al método A, el cual necesita el intermediario 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetato de metilo, que debe ser sintetizado previamente (**3.8**), lo que alarga en una etapa la extensión de las rutas sintéticas.

3.6.4 Ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando la oxidación de Swern

La reacción de Swern es una opción de oxidación bastante utilizada en la conversión de alcoholes en sus respectivos compuestos carbonílicos, destacando la eficiencia de este método para la obtención de aldehídos, a partir de sus respectivos alcoholes primarios.¹⁶³ Así, la reacción de dimetilsulfóxido con electrófilos "activadores" ha demostrado ser muy útil en los casos en que se necesita un método de oxidación suave para alcoholes. El uso exitoso de DMSO como oxidante para alcoholes, requiere las siguientes condiciones (Esquema 41): (a) formación *in-situ* del ión dimetilclorosulfonio a partir de la reacción entre DMSO y (COCl)₂; (b) generación del ión dimetilalcoxilsulfonio por medio de la reacción de dimetilclorosulfonio con un alcohol a -78 °C; (c) desprotonación de la sal de dimetilalcoxilsulfonio por medio de una base, típicamente trietilamina, para formar el respectivo iluro de azufre; y (d) desprotonación intramolecular del iluro de azufre vía estado de transición de cinco miembros y posterior fragmentación para obtener el producto y DMS¹⁶⁴, el cual se identifica por un fuerte olor característico.



Esquema 41. Mecanismo de reacción para la oxidación de Swern¹⁶⁴.

Teniendo en cuenta las características de esta reacción, las cuales califican a la oxidación de Swern como una de las mejores opciones para la oxidación de alcoholes a sus respectivos aldehídos, fue la primera opción para el intento de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**).

A pesar de que esta reacción se desarrolló en reiteradas ocasiones, en las cuales se cuidó de mantener baja temperatura (-78 °C) durante toda la reacción, sólo se pudo recuperar una pequeña cantidad de sustrato de partida y diversos productos de descomposición (Figura 41), lo que hace suponer que el aldehído formado, al ser alifático, es demasiado inestable como para ser aislado utilizando estas condiciones de reacción.

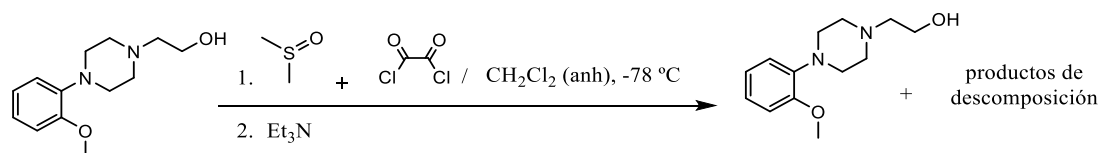


Figura 41. Resultados de la oxidación de Swern sobre 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**).

3.6.5 Ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando yodo-hipervalente

Los compuestos de yodo hipervalente como DMP e IBX han emergido como agentes oxidantes de gran utilidad debido a su versatilidad y a su alta selectividad¹⁶⁵⁻¹⁶⁶ A su vez, el uso del radical nitroxilo TEMPO como catalizador en la oxidación de alcoholes ha ganado mucha atención en los últimos años¹⁶⁷⁻¹⁶⁸.

Reactivos de yodo hipervalente (III) en combinación con una cantidad catalítica de TEMPO ya han sido reportados en oxidaciones altamente selectivas de alcoholes a compuestos carbonílicos.¹⁶⁹ El mecanismo redox para esta reacción (Figura 42), depende de TEMPO como agente oxidante, mientras que el DMP es utilizado para la constante re-oxidación de TEMPO, correspondiendo este ciclo catalítico a un *tándem* entre estos dos agentes oxidantes.

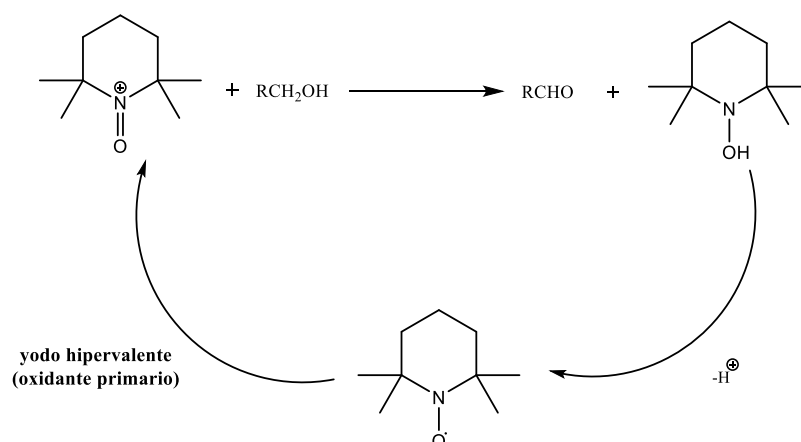


Figura 42. Ciclo de oxidación de alcoholes con yodo hipervalente y TEMPO.¹⁷⁰

En el año 2013, Ambreen *et al.* reportaron un método de oxidación para un gran número de alcoholes aromáticos, alifáticos y alílicos (Figura 43)¹⁷¹, que utiliza como agente oxidante TEMPO en cantidades catalíticas y como agente re-oxidante, la especie de yodo hipervalente $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

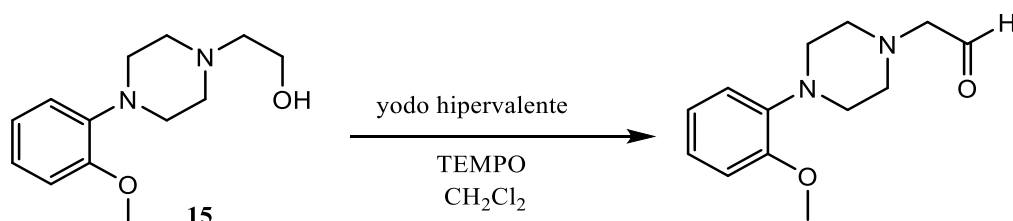
$$\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{cat. TEMPO}]{\text{PhI}(\text{OAc})_2} \text{R-CHO}$$

Entrada	Alcohol	Producto	Conversión (%) ^b	Rendimiento (%) ^c
1			100	49
2			99	79
3			100	95
11			89	87
12			100	—
13			56	—

Figura 43. Rendimientos reportados para la oxidación de alcoholes utilizando el método reportado por Ambreen *et al.*

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se procedió a intentar la oxidación con yodo hipervalente sobre el sustrato 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**) emulando las condiciones descritas, y realizando variaciones en el tiempo y temperatura de reacción, fuente de yodo hipervalente y cantidad de TEMPO utilizado. Al finalizar las reacciones, sólo se logró recuperar sustrato de partida, comprobándose de esta forma que este sistema de oxidación es inefectivo para el sustrato **15** (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados para los ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando el sistema yodo hipervalente/TEMPO.



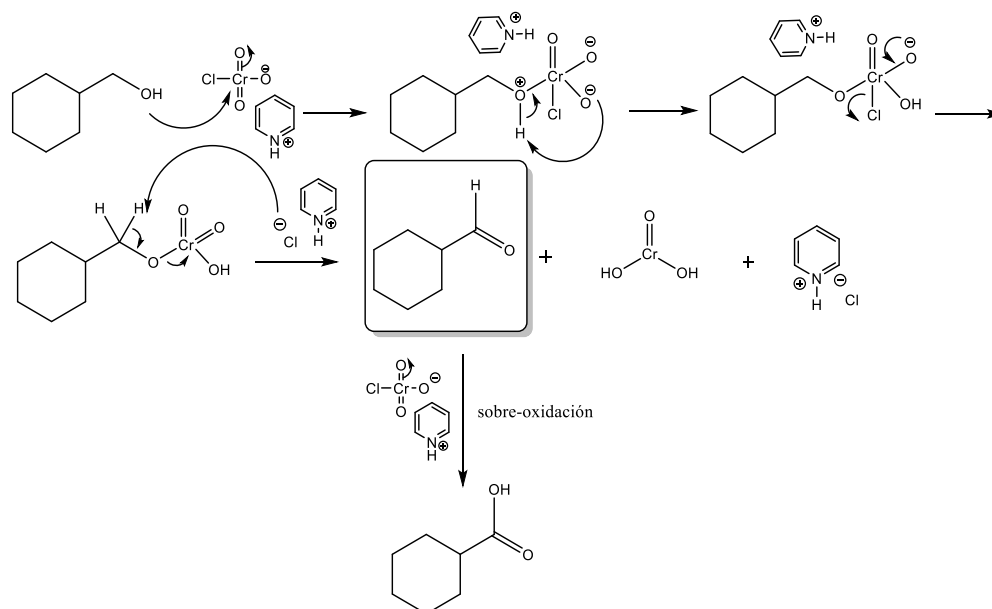
Fuente de Yodo hipervalente	Número de eq. de yodo hipervalente	Número de eq. de TEMPO	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado
PhI(OAc) ₂	1,05	0,055	t.a.	0,5	NHR
PhI(OAc) ₂	1,05	0,01	t.a.	6	NHR
PhI(OAc) ₂	1,5	0,02	40	24	NHR
IBX	1,05	0,055	t.a.	0,5	NHR
IBX	1,05	0,01	t.a.	6	NHR
IBX	1,5	0,02	40	24	NHR

t.a.: Temperatura ambiente, NHR: No hay reacción.

3.6.6 Ensayos de oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando PCC

Si bien la utilización de clorocromato de piridinio (PCC) como agente oxidante, es un método más enérgico que los descritos en las secciones 3.9 y 3.10, existen numerosos reportes que describen la utilización de este reactivo para la oxidación de una amplia gama de alcoholes primarios a sus respectivos aldehídos.^{172,173}

Si bien PCC ha sido descrito como un agente oxidante débil, es necesario controlar el número de equivalentes usados pues existe la posibilidad de sobre-oxidación de alcoholes primarios a sus respectivos ácidos carboxílicos¹⁷⁴ (Esquema 42)

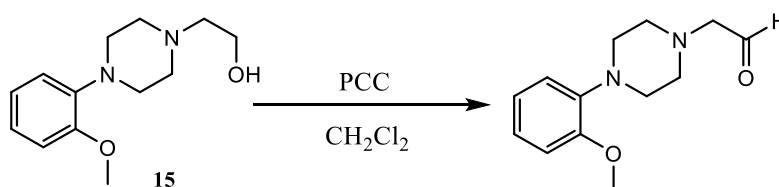


Esquema 42. Mecanismo de oxidación de alcoholes primarios con PCC¹⁷⁴.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se procedió a intentar la oxidación con PCC sobre el sustrato 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**)

emulando las condiciones descritas, y realizando variaciones en el tiempo, temperatura de reacción y cantidad de PCC (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados de la oxidación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol utilizando PCC.



Número de eq. de PCC	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado
1,5	t.a.	3	descomposición
1,5	t.a.	1	descomposición
1	t.a.	0,5	descomposición
1	-20	3	descomposición
0,8	-78	12	NHR

t.a.: Temperatura ambiente, NHR: No hay reacción.

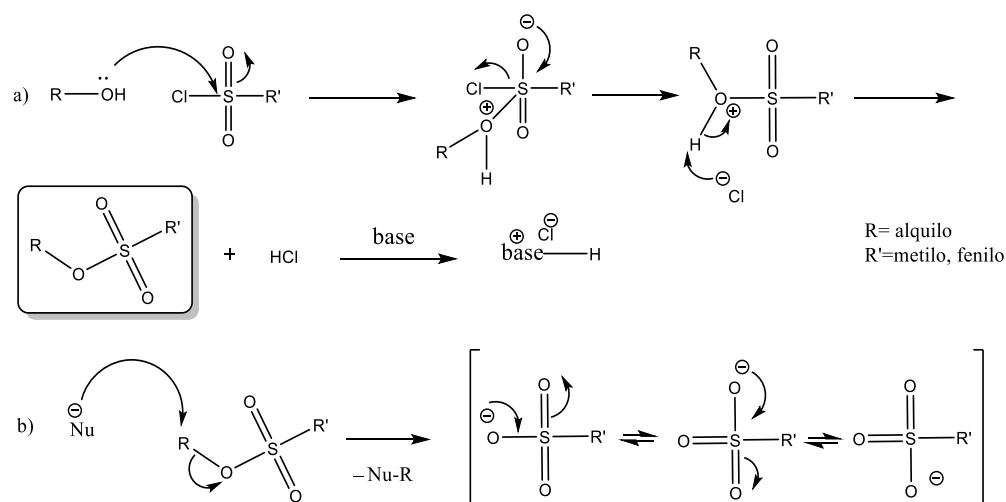
Como se puede observar, en los resultados expuestos en la Tabla 17, las reacciones que se llevaron a cabo utilizando entre 1 y 1,5 equivalentes de PCC, a distintos tiempos de reacción sólo otorgaron productos de descomposición altamente polares imposibles de aislar, probablemente producto de la sobre-oxidación del alcohol primario.

Un exhaustivo seguimiento de la reacción via TLC indica un producto de reacción intermedio, por lo que el aldehído esperado se forma y se descompone casi instantáneamente en productos más polares. Sorprendentemente, cuando la reacción fue desarrollada a baja temperatura (-78 °C), sólo se recupera el sustrato de partida, sin indicios de productos de descomposición, lo que demuestra que esta reacción de oxidación puede ser también altamente dependiente de la temperatura utilizada.

Posteriormente, las condiciones fueron replicadas, usando CH_2Cl_2 anhidro como solvente, a fin de evitar la sobre oxidación promovida por trazas de agua, sin embargo, tras exhaustivas pruebas, se concluyó que estas condiciones de reacción son demasiado fuertes para el sustrato **15**. Esto abre severas interrogantes acerca de la viabilidad de la oxidación de este alcohol primario, para obtener el respectivo aldehído, el cual es un intermediario clave en la ruta sintética para la obtención de los productos finales de la **serie I**.

3.6.7 Ensayos para la obtención de sulfonatos a partir de la reacción entre 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (15) y cloruros de sulfonilo

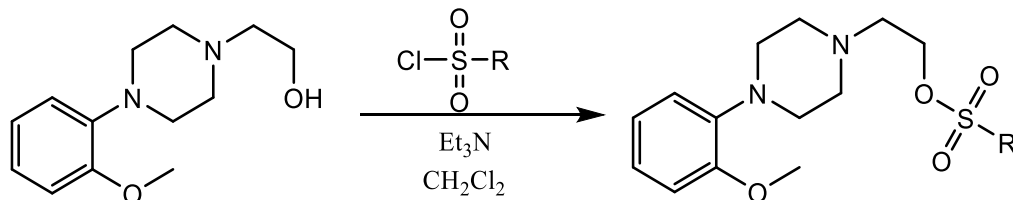
La conversión de alcoholes en buenos grupos salientes ha sido ampliamente estudiada, destacando en este rubro la utilización de cloruros de mesilo¹⁷⁵ y cloruros de tosilo¹⁷⁶ para la formación de mesilatos y tosilatos respectivamente (Esquema 43a). Estos son excelentes grupos salientes debido a que son poco básicos, vale decir, su carga negativa se encuentra deslocalizada sobre tres átomos de oxígeno lo que los vuelve altamente estables una vez fuera de la molécula. Derivado de esto, se puede mencionar la mayor electrofilia del átomo de carbono unido a estos grupos, perteneciente a la porción alquílica, lo que lo vuelve un centro altamente propenso a sufrir ataques nucleofílicos (Esquema 43b).



Esquema 43. a) Mecanismo de formación de ésteres sulfónicos a partir de alcoholes y cloruros de sulfonilo, b) Mecanismo general de sustitución nucleofílica sobre ésteres sulfónicos.

La transformación del alcohol primario **15** en un buen grupo saliente, corresponde a una de las etapas claves para la síntesis de los *N*-arilsulfonilpiperazinilindazol etanos (**serie II**) propuestas en este proyecto. Dado estos antecedentes, se decidió realizar la reacción de activación del sustrato 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**), utilizando una serie de cloruros de sulfonilo en medio básico (Tabla 18).

Tabla 18. Resultados de los ensayos de mesilación y tosilación del sustrato 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**).



R	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Resultado
CH ₃	4	t.a.	Sustrato de partida +
CH ₃	4	0	Sustrato de partida +
CH ₃	12	0	Sustrato de partida +
fenilo	4	t.a.	Sustrato de partida +
fenilo	4	0	Sustrato de partida +
fenilo	12	0	Sustrato de partida +

t.a.: Temperatura ambiente.

Los resultados obtenidos muestran que, bajo las condiciones propuestas, la utilización de cloruro de mesilo o cloruro de sulfonilo conducen a resultados similares, mientras que la variación de la temperatura y el tiempo de reacción, no tienen influencia en el resultado final de la reacción.

Se observó que, tras condiciones estándar de mesilación y tosilación, además del sustrato de partida, se obtiene un éster sulfónico correspondiente a etilmetanosulfonato y etilbencenosulfonato respectivamente. La obtención de dichos ésteres sulfónicos hace inferir que el producto deseado se forma, sin

embargo, éste se fragmenta rápidamente para dar origen a una molécula más pequeña.

Una razón que explique la inestabilidad de los ésteres sulfónicos esperados, así como también, el mecanismo de fragmentación de éstos, no han podido ser dilucidados por medio de los experimentos realizados. A fin de poder dar una explicación sustentable a este inesperado curso de la reacción de activación, es necesario seguir el avance de reacción por medio de análisis de espectroscopía de masas.

La inesperada reactividad que posee el sustrato 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**) frente a reacciones clásicas de fácil implementación, han producido el cuestionamiento acerca de la naturaleza que posee este intermediario, sin poder llegar a una respuesta satisfactoria o a un análisis convincente acerca del fracaso de estas reacciones (secciones 3.10-3.13). Por el momento, se piensa que este alcohol primario podría adoptar una disposición espacial tal, que le permite interactuar con el átomo de nitrógeno piperazínico básico, formando un pseudo-ciclo de cinco miembros (Figura 44), lo cual podría ser factor para modificar su reactividad frente agentes oxidantes y su capacidad nucleofílica.

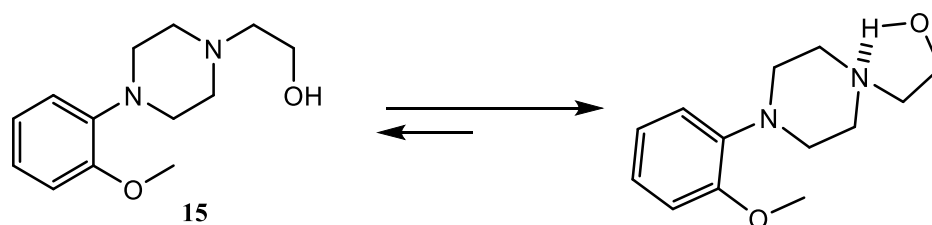


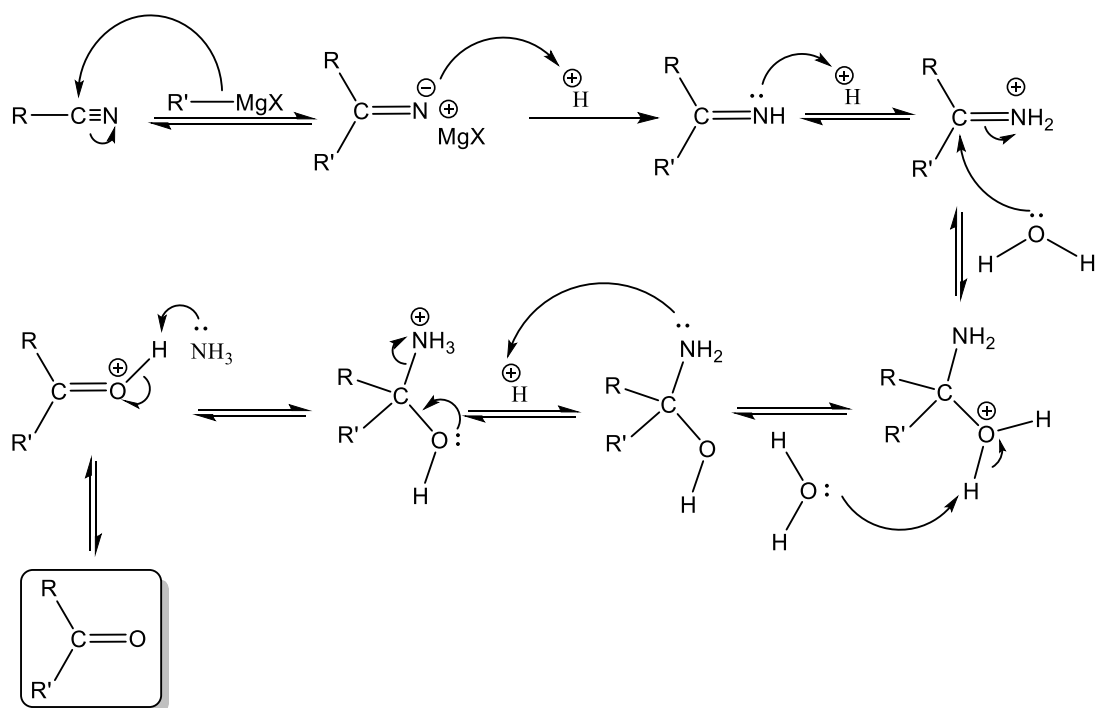
Figura 44. Posible conformación que adopta el intermediario 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol (**15**).

3.6.9 Ensayos de funcionalización en posición 3 del núcleo indazol utilizando otros derivados de ácidos carboxílicos como electrófilos

Debido al fracaso de las reacciones utilizadas para la transformación del intermediario 2-(4-(2-metoxifenilpiperazin-1-il))etan-1-ol (**15**) en precursores para la reacción de acoplamiento entre indazol-3-metalado y porciones electrofílicas alifáticas (sección 3.6), fue necesaria la búsqueda de nuevas funciones electrofílicas capaces de ser sintetizadas de manera efectiva, y que presenten la reactividad adecuada para la obtención de los intermediarios deseados.

3.6.9.1 Ensayos de funcionalización en posición 3 del núcleo indazol utilizando 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (17**)**

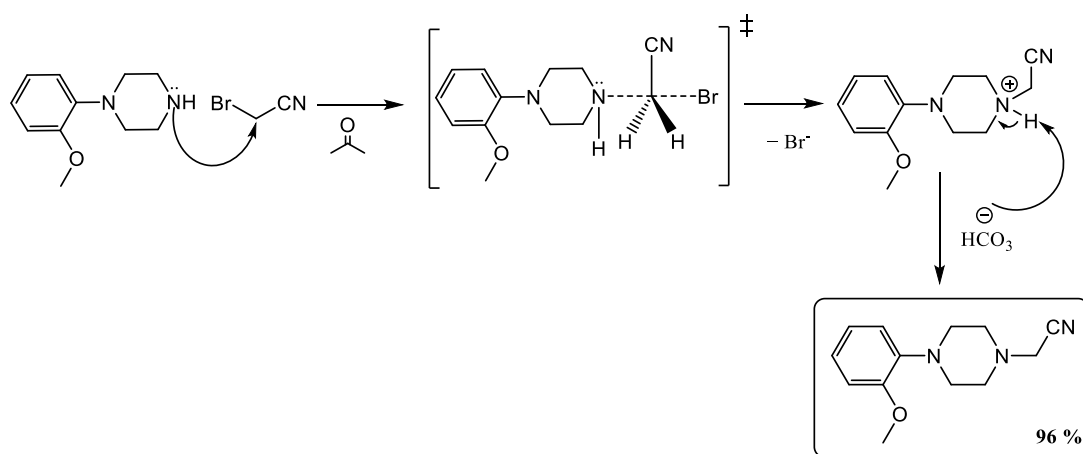
Dentro de las funciones electrofílicas adecuadas para actuar como electrófilo en una reacción de Grignard clásica, la función nitrilo se presenta como una opción bastante prometedora, debido a que es sabido que reacciones de Grignard sobre nitrilos otorgan de manera directa y efectiva la función cetona correspondiente tras el tratamiento de la reacción con un medio ácido¹⁷⁷.



Esquema 44. Mecanismo de formación de cetonas a partir de la reacción de Grignard con nitrilos sustituidos¹⁷⁷.

Si bien los nitrilos alifáticos se presentan como precursores mucho más estables que los aldehídos alifáticos, lo cual facilita su síntesis, hasta el momento es una interrogante si es que su electrofilia es suficiente para recibir el ataque de los respectivos indazoles-3-metalados, ya que no fue posible encontrar referencias en los trabajos de Knochel *et al.* acerca de la utilización de nitrilos como agentes electrofílicos para las condiciones de reacción que se utilizaron como referencia.

Teniendo los antecedentes mencionados en consideración, se procedió a la síntesis de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**) a partir de bromoacetonitrilo y 2-metoxifenilpiperazina utilizando el procedimiento G, por medio de una reacción de S_N2 , obteniendo el producto deseado con un rendimiento de 96 %. El mecanismo global propuesto se muestra en el esquema 45.

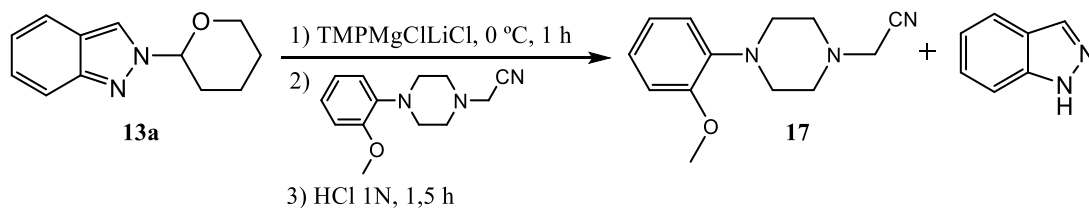


Esquema 45 Mecanismo de formación de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**) a partir de bromoacetonitrilo y 2-metoxifenilpiperazina utilizando el procedimiento G.

Como primera aproximación, se procedió a ensayar la reacción en las condiciones estándar descritas por Collot *et al.*, chequeando la completa metalación de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (**13a**) utilizando I₂ como estándar y manteniendo la temperatura de la reacción a 0 °C por 2 horas. Luego del posterior tratamiento en medio ácido, sólo se identificó 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**) e indazol desprotegido como productos de reacción, lo cual evidenció la no interacción entre ambos sustratos.

En la búsqueda de mejorar las condiciones de reacción, se variaron parámetros como el número de equivalentes de base, de nucleófilo y de electrófilo, así como también la temperatura y tiempo de reacción. Sin embargo, los resultados fueron similares a los de la primera prueba (Tabla 19), lo cual permiten asegurar que el precursor 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**) no es reactivo ante el ataque de indazol-3-metalado en las condiciones de referencia.

Tabla 19. Resultados de los ensayos de acoplamiento entre 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**) e indazo-3-metalado.



Prueba	Número de eq. de TMPMgClLiCl	Número de eq. de 13a	Número de eq. de 17	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (h)	Resultado
1	1,3	1	1,2	0	2	desprotección de 13a
2	1,5	1	1,2	0	2	desprotección de 13a
3	2,5	1	1,2	0	2	desprotección de 13a
4	1,3	1	1,5	0	2	desprotección de 13a
5	1,5	1,5	1,5	0	2	desprotección de 13a
6	1,5	1	2	100	2	desprotección de 13a
7	1,5	1	2	100	24	desprotección de 13a

La desprotección del precursor **13a** es un resultado bastante esperado, ya que el HCl usado para el tratamiento de la reacción actuaría como un efectivo desprotector de la función THP¹⁷⁸. Por otra parte, esta desprotección también puede ocurrir durante la reacción de acoplamiento, dependiendo de la naturaleza del sustrato, sin la necesidad de la utilización de medio ácido (Figura 8).

El incremento en la cantidad de equivalentes de TMPMgClLiCl se realizó con el fin de mantener el medio básico durante el transcurso de la reacción. Si bien, en cada uno de los casos se comprobó la metalación completa por medio de la reacción de una pequeña alícuota con I_2 , se piensa que un exceso de base podría influir en el desplazamiento del equilibrio hacia la formación del producto deseado, en caso de que el indazol metalado se protone en el medio de la reacción. Sin embargo, en este experimento particular no se encontró ninguna mejoría al agregar mayor cantidad de base.

En el caso del análisis de la temperatura de reacción, se intentó llevar a cabo ésta calentando a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, con el fin de aumentar la energía cinética dentro de la reacción y aumentar así, la electrofília del sustrato (**17**). Los resultados obtenidos no muestran una mejoría, probablemente debido a que la especie metalada es sensible a altas temperaturas, siendo este parámetro, un agente descoordinante entre la posición 3 del núcleo indazol y la especie organomagnesiana utilizada. Una evidencia de esta afirmación es que hasta el momento todos los métodos reportados para reacciones de metalación usando bases del tipo “turbo-Hauser” han sido realizados a temperaturas inferiores a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Finalmente, ni la variación en el número de equivalentes del electrófilo (**17**), ni el tiempo de reacción, fueron factores influyentes en el resultado final, por lo que se puede llegar a la conclusión preliminar de que el precursor (**17**) no es lo suficientemente electrofílico como para reaccionar con indazol-3-metalado bajo las condiciones de reacción utilizadas.

3.6.9.2 Estudio de la influencia de AlCl_3 como agente activante sobre 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**)

En vista de la falta de reactividad que presentó el precursor 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**) frente a la especie organometálica de indazol-3-metalado, se propuso la activación de éste por medio de un agente externo que pudiese aumentar su electrofilia.

Dentro de las posibles alternativas, utilizar un ácido de Lewis como catalizador, se presentó como una opción bastante atractiva. Como es sabido, los ácidos de Lewis son especies químicas que poseen un orbital vacío, capaz de captar un par de electrones de una base de Lewis para formar un aducto de Lewis, el cual se caracteriza por tener un enlace tipo dativo entre ambas especies.¹⁷⁹ De esta forma, los ácidos de Lewis pueden formar fuertes coordinaciones con heteroátomos y/o enlaces múltiples, lo que los convierte en eficientes catalizadores para llevar a cabo distintas transformaciones químicas.¹⁸⁰

Dentro de este contexto, un artículo publicado en el año 2007 por Yamamoto *et al.* describe el estudio de las entalpías computadas para varios ácidos de Lewis lo que permitió evaluar la aplicabilidad de un catalizador particular en una reacción.¹⁸¹ En dicho estudio, los autores clasifican las distintas especies, en donde especies del tipo MX_3 , siendo M un elemento del grupo V y X, generarían una coordinación preferente con heteroátomos presentes en funciones de tipo carbonilo por medio de un σ -binding, mientras que las sales de metales de transición lo harían de manera preferencial con enlaces múltiples por medio de un π -binding (Figura 45).

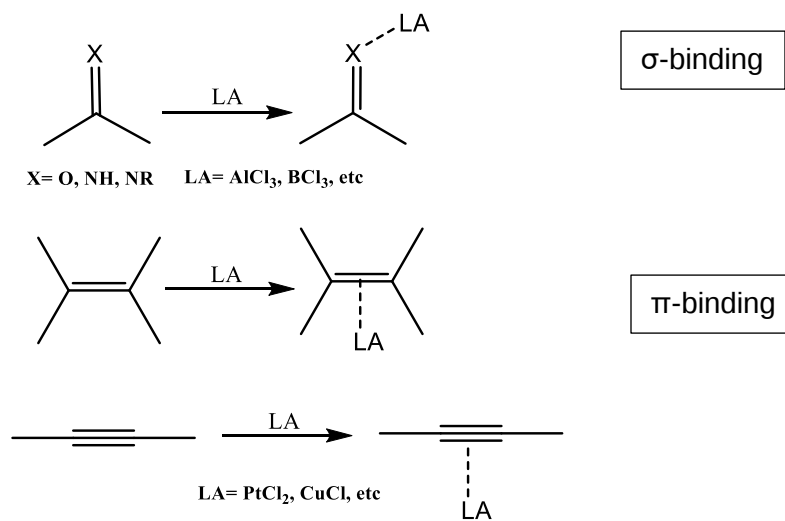


Figura 45 clasificación según Yamamoto *et al.* de los tipos de coordinación de diferentes ácidos de Lewis con funciones orgánicas que pueden actuar como bases de Lewis.¹⁸¹

En esta materia, nuestro grupo de investigación ha tenido experiencias positivas en la utilización de AlCl_3 para la activación de cianocompuestos alifáticos poco electrofílicos, siendo el ejemplo más representativo la síntesis de 1-adamantilamidoxima. En este caso y tras exhaustivas pruebas, sólo pudo ser obtenida utilizando la cantidad adecuada de AlCl_3 como agente activante.¹⁸²

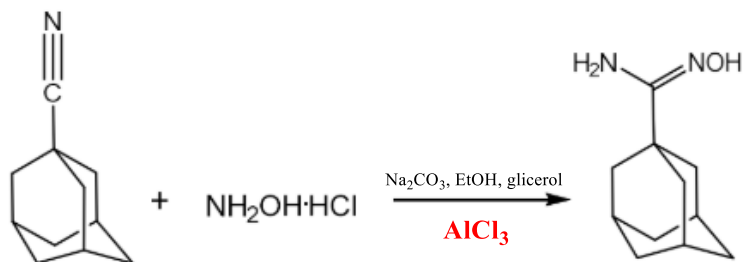
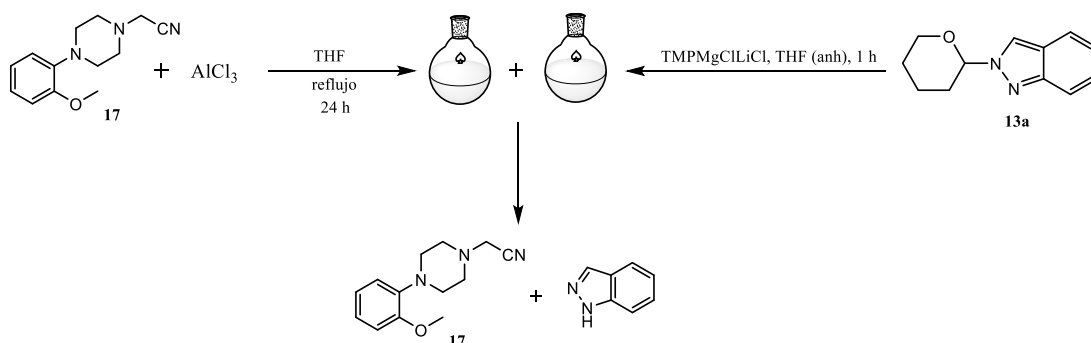


Figura 46 Síntesis de 1-adamantilamidoxima utilizando AlCl_3 como catalizador.¹⁸²

Dado los antecedentes anteriormente expuestos, se ejecutó la estrategia de activar la función ciano del precursor (**17**) utilizando una cantidad catalítica de AlCl_3 con el fin de hacer efectivo el ataque nucleofílico por parte del indazol-3-metalado.

Así, se activo de manera preliminar el precursor (**17**) para luego, agregar el indazol previamente metalado. Para dicho estudio, se variaron condiciones como número de equivalentes de AlCl_3 , temperatura y tiempo de reacción, sin embargo, no se obtuvieron indicios del producto de acoplamiento esperado (Tabla 20).

Tabla 20. Resultados de los ensayos de acoplamiento entre 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetonitrilo (**17**) activado con AlCl_3 e indazol-3-metalado.



Prueba	Número de eq. de AlCl_3	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado
1	0,15	0	24	desprotección de 13a
2	0,15	0	24	desprotección de 13a
3	0,30	0	24	desprotección de 13a
4	0,30	25	24	desprotección de 13a
5	0,50	100	24	desprotección de 13a

Los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento usando AlCl_3 como activador de la función nitrilo del precursor **17** fueron idénticos a los descritos en la sección **3.6.9.1**, obteniéndose como único nuevo producto, indazol desprotegido debido al *work-up* ácido al que es sometido la reacción.

La ineffectividad de la activación con AlCl_3 puede ser explicada desde dos puntos de vista diferentes. Primero, cabe considerar que los átomos de nitrógeno piperazínicos del precursor **17** son átomos de nitrógenos que poseen electrones capaces de coordinar con AlCl_3 , por lo que sería posible que estos equivalentes de catalizador se consumieran en una coordinación entre *N*-piperazínico-Al formando un enlace de tipo dativo¹⁸³ (Figura 47A). Por otra parte, en el caso de que la coordinación entre el átomo de nitrógeno nitrílico y AlCl_3 fuera efectiva, la posterior reacción de acoplamiento presentaría la limitante de poner en contacto una especie que contiene Al con una especie organometálica altamente reactiva, la cual corresponde al complejo de litio y magnesio en la posición 3 del núcleo indazol.

Si bien los potenciales de reducción por separado tanto de litio como de magnesio son más negativos que el correspondiente a Al¹⁸⁴, con lo cual un intercambio Al-Li o Al-Mg estaría desfavorecido, el comportamiento de ambos metales en un complejo podría modificar su reactividad, haciendo posible el intercambio con Al y de esta forma, disminuir considerablemente la nucleofilia de la nueva especie metalada (Figura 47B).

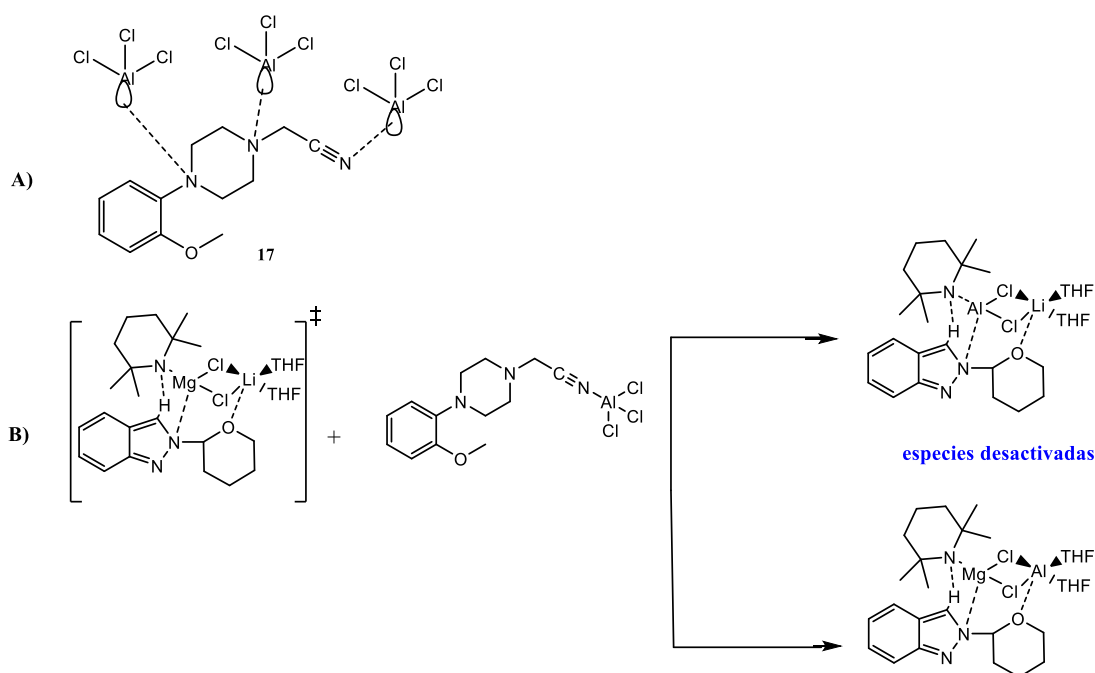


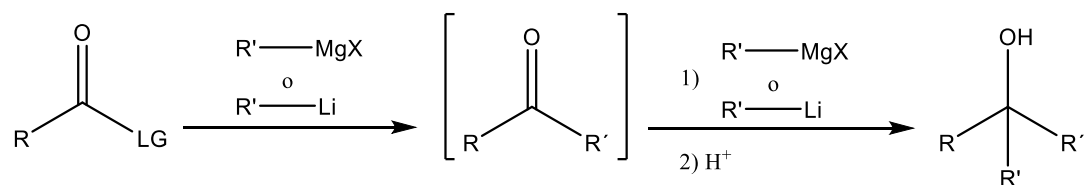
Figura 47. A) Posibles sitios de coordinación N-Al dentro del precursor **17**. B) Posible desactivación de la especie indazol-3-metalada por intercambio metal-metal.

3.6.9.3 Ensayos de funcionalización en posición 3 del núcleo indazol utilizando amidas de Weinreb alifáticas.

El fracaso en los intentos de funcionalización en la posición 3 del núcleo indazol utilizando un electrofílo débil como el precursor nitrílico **17**, y las respectivas dificultades sintéticas para obtener el aldehído alifático que resultaría ideal para el acoplamiento con indazol-3-metalado, llevaron al planteamiento de utilización de un electrófilo más reactivo.

Dentro de los derivados de ácidos carboxílicos, se sabe que por poseer un buen grupo abandonante sobre la función carbonilo, éstos tienden a sufrir una

doble adición por parte de un nucleófilo organometálico, siendo imposible aislar la cetona intermediaria, obteniéndose finalmente un alcohol terciario¹⁸⁵ (Figura 48).



LG= Cl, OH, OR", NH₂,

Figura 48. Doble adición de un nucleófilo organometálico sobre derivados de ácidos carboxílicos.

La doble adición que sufren derivados de ácidos carboxílicos frente al ataque de reactivos organometálicos, indeseada para el objetivo perseguido, condujo al planteamiento de la utilización de un electrófilo más específico.

Uno de los procedimientos más utilizados hasta la fecha para sintetizar cetonas y aldehídos a partir de derivados de ácidos carboxílicos, es la transformación de éstos en la respectiva amida de Weinreb.

Este método de síntesis fue descubierto por Steven M. Weinreb y Nahm Steven en el año 1981, el cual consta de dos pasos de reacción. El primero, es la transformación de un cloruro de acilo en una *N,O*-dimetilhidroxiamida conocida como “amida de Weinreb” utilizando el clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxiamina, mientras que el segundo paso plantea el tratamiento de esta amida con un reactivo organometálico o hidruro de litio y aluminio, para dar origen a la cetona o aldehído respectivamente¹⁸⁶ (Figura 49).

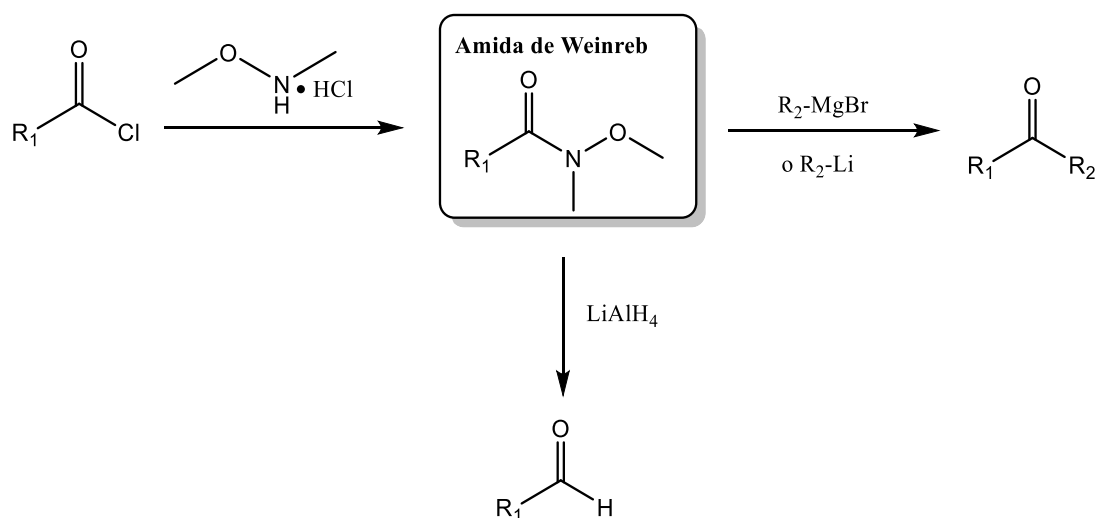
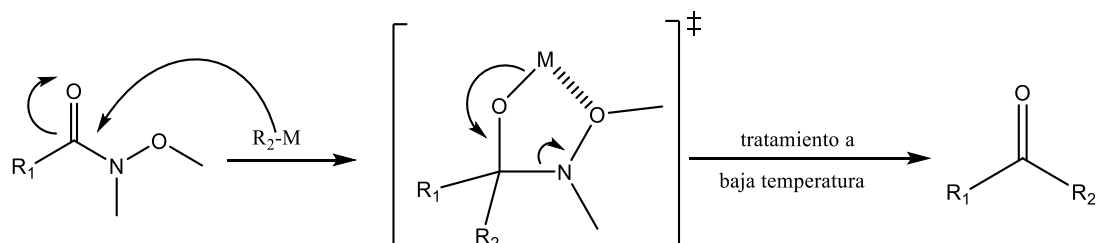


Figura 49. Obtención de aldehídos y cetonas a partir de amidas de Weinreb¹⁸⁶.

La explicación acerca de la selectividad de las amidas de Weinreb frente a un nucleófilo organometálico, puede ser dada a través del mecanismo de reacción, el cuál fue confirmado por análisis espectroscópicos y cinéticos desarrollados en el año 2006¹⁸⁷ (Esquema 46). En éste, la amida de Weinreb es atacada por el nucleófilo para dar origen a un intermediario tetrahédrico, estabilizado por la quelación entre el metal y el grupo metoxi. Este intermediario resulta ser muy estable a bajas temperaturas, lo cual permite el aislamiento del producto correspondiente a la mono-adición, marcando así una gran diferencia con otros derivados de ácidos carboxílicos propensos a sufrir sobreadiciones.



Esquema 46. Esquematzación para la adición de reactivos organometálicos sobre amidas de Weinreb¹⁸⁷.

Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente expuestos, se procedió a realizar la síntesis de las amidas de Weinreb **19** y **20**, con la intención de estudiar su reactividad en la reacción de acoplamiento con indazol-3-metalado. El precursor **19**, fue sintetizado a partir de bromuro de bromo acetilo y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxiamina, utilizando trietilamina como base, según el procedimiento reportado por Liu *et al.*¹⁸⁸ mientras que el precursor **20** fue sintetizado a partir de **19** y 2-metoxifenilpiperazina utilizando el procedimiento G (Figura 50).

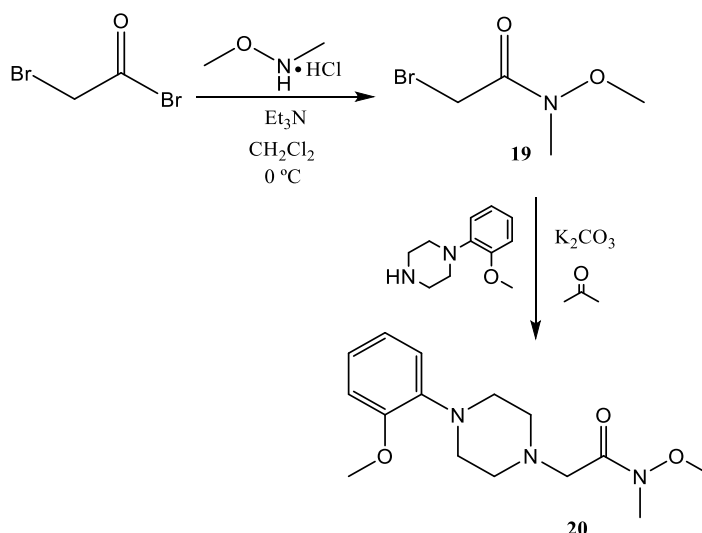


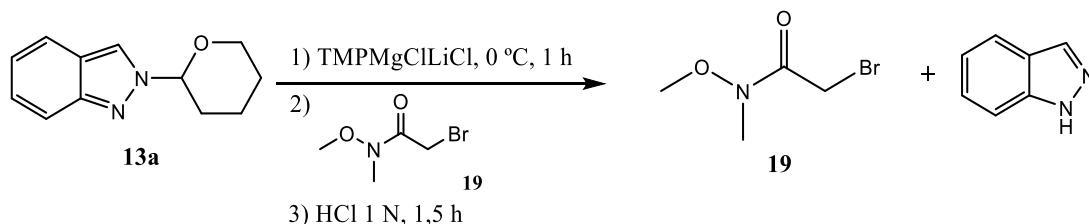
Figura 50. Secuencia de reacciones para la obtención de las amidas de Weinreb **19** y **20**

Los resultados de la reacción entre la amida de Weinreb **19** e indazol-3-metalado se resumen en la Tabla 21.

Para el desarrollo de esta reacción se utilizaron las condiciones descritas por Lam *et al.*⁴¹ y además se variaron condiciones tales como el número de equivalentes de electrófilo y el tiempo y temperatura de reacción. Tras las pruebas experimentales realizadas, el sustrato **19** demostró ser completamente inerte al ataque por parte de indazol-3-metalado, lo cual

permite suponer que la electrofilia de este sustrato no es suficiente para ser atacado por el complejo organometálico basado en el uso de TMPMgClLiCl .

Tabla 21. Resultados de los ensayos de acoplamiento entre 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**19**) e indazol-3-metalado.



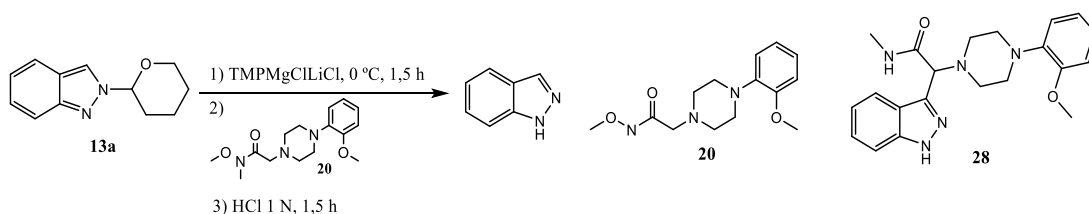
Prueba	Número de eq. de 19	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado
1	1	0	2	desprotección de 13a
2	1	0	24	desprotección de 13a
3	1,5	-20	24	desprotección de 13a
4	1,5	25	48	desprotección de 13a
5	2	25	72	desprotección de 13a

Por otra parte, la amida de Weinreb **20** presentó la misma falta de reactividad que el sustrato **19** en casi todas las pruebas, sin embargo, cuando se realizó la reacción utilizando 2 equivalentes del precursor **20** y manteniendo agitación constante por 72 horas, fue posible aislar un producto de acoplamiento (**28**, Tabla 22). Este compuesto, a pesar de poseer una alta pureza presentó dos señales en el espectro de ^1H NMR que no corresponden a la cetona esperada: un cuádruplete deformado en 7,57 ppm integrando para 1 protón y un doblete en 2,87 ppm integrando para 3 protones. A esto se debe sumar el hecho de que la señal esperada para el grupo metilénico alfa al grupo carbonilo cetónico, posee integración para 1 protón en vez de 2 (ver anexo, Figura 25).

Un análisis de HRMS reveló que la masa del producto obtenido fue de 380 g/mol, mientras que el producto esperado posee una masa de 350,42 g/mol, por lo cual se confirmó de esta forma que el producto obtenido difiere de la cetona esperada.

Un completo análisis de los espectros de RMN 1D y 2D, sumado a que las dos señales adicionales poseen la misma constante de acoplamiento ($J = 4,9$ Hz) permitieron dilucidar la identidad del producto obtenido, el cual se identificó como 2-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida (**28**).

Tabla 22. Resultados de la reacción de acoplamiento entre *N*-metoxi-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida (**20**) e indazol-3-metalado.



Prueba	Número de eq. de 20	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultado
1	1	0	2	indazol + 20
2	1	0	24	indazol + 20
3	1,5	-20	24	indazol + 20
4	1,5	25	48	indazol + 20
5	2	25	72	indazol + 20 + 28

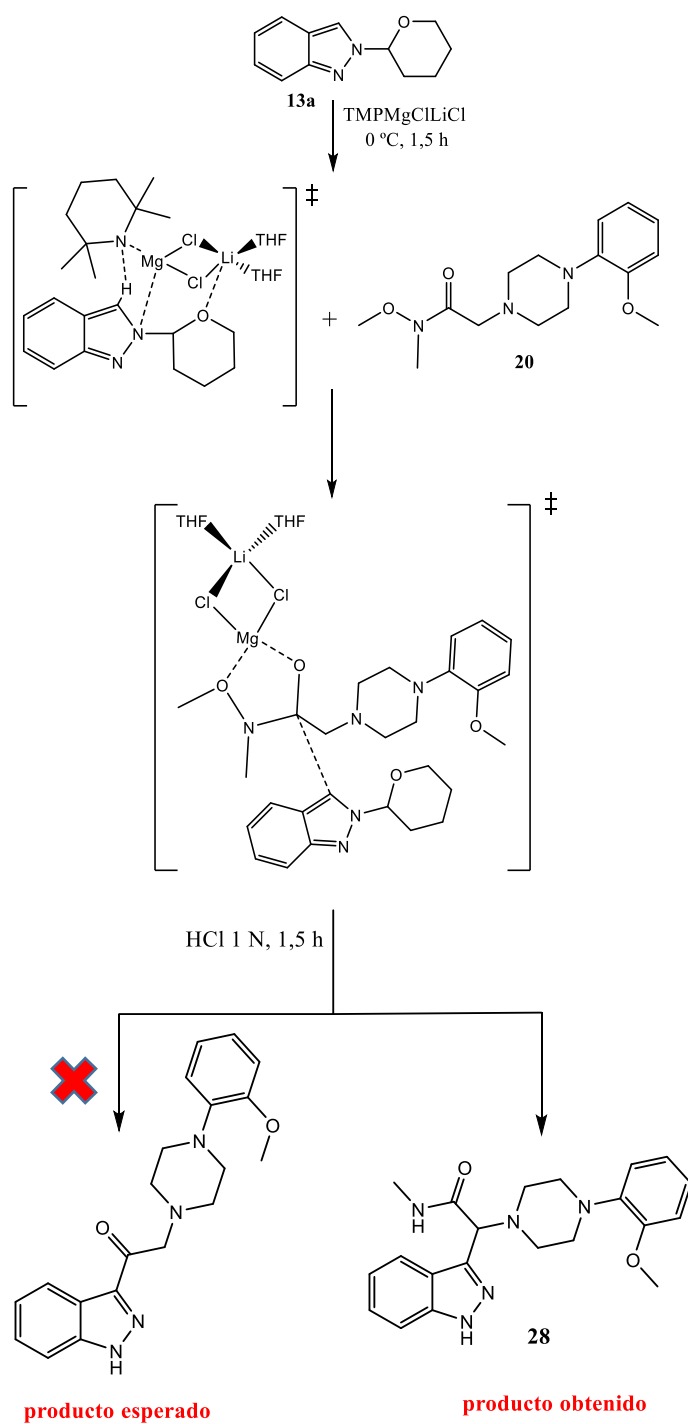


Figura 51. Producto esperado vs producto obtenido a partir del intermediario tetrahédrico formado tras la interacción entre **20** e indazol-3-metalado.

La explicación acerca de la formación del producto **28** resulta bastante difícil de proponer, debido a que su estructura difiere significativamente de la esperada. Se observa que el acoplamiento se realizó sobre el átomo de carbono alfa contenido entre la función carbonilo y el átomo de nitrógeno piperazínico, mientras que se esperaba que el indazol-3-metalado atacara directamente al carbonilo de la *N*-metoxi-*N*-metilacetamida contenido en **20**. Sin lugar a dudas, se requeriría de experimentos adicionales para poder proponer un mecanismo que explicara esta anomalía, sin embargo, la desaparición del grupo metoxi contenido en la acetamida **20** da cuenta de que este participó durante el estado de transición de la reacción, para posteriormente ser eliminado y generar un reordenamiento (Figura 51). Sumado a esto, tanto el átomo de magnesio como el átomo de litio contenidos en el complejo organometálico formado, tienen la posibilidad de coordinar con los electrones sobre los átomos de nitrógeno piperazínicos, por lo cual, muchas diferentes conformaciones podrían formarse en torno a la coordinación de estos metales, siendo este el motivo más probable de la obtención del producto **28** y del fracaso general en las reacciones de acoplamiento entre indazol-3-metalado y electrófilos que contienen el anillo piperazina.

Una importante evidencia de ello, es que para cada uno de los electrófilos anteriormente probados para realizar la reacción de acoplamiento (**17**, **19** y **20**) se repitieron las reacciones utilizando indazol-3-metalado con litio, según el procedimiento reportado por Luo *et al.* para la funcionalización en posición 3 de indazoles 2-protegidos.³⁸ Sin embargo, pese al cambio de base utilizada, y por ende, al carácter nucleofílico de la especie generada, los resultados utilizando *n*-BuLi como base fueron similares a los obtenidos utilizando TMPMgClLiCl (Figura 52).

Este último estudio fue concluyente, debido a que en un principio se pensó que probablemente la especie metalada generada utilizando TMPMgClLiCl, la cual se considera una especie menos nucleofílica que la generada utilizando *n*-Buli

y por ende más tolerante a otros grupos funcionales³⁹, no era lo suficientemente nucleofílica para realizar el ataque sobre los electrófilos **17**, **19** y **20**. Sin embargo, los resultados obtenidos para la utilización de ambas bases, permiten teorizar de que el impedimento en la obtención de la cetona deseada a partir del acoplamiento propuesto, proviene de la naturaleza del electrófilo, en este caso, muy probablemente de la naturaleza básica del anillo piperazínico.

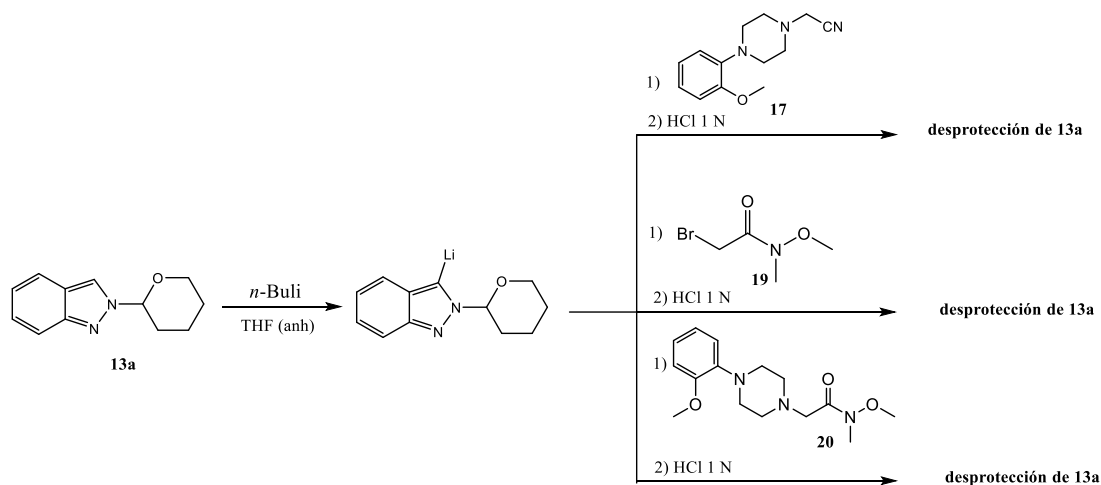


Figura 52. Resultados obtenidos de las reacciones entre indazol-3-litiado y los precursores **17**, **19** y **20**.

3.7 Desarrollo de una nueva metodología sintética a partir de indazoles desprotegidos

Dada la falta de reactividad que presentaron los electrófilos utilizados en la sección 3.6 frente a indazol-3-metalado, se estudió la posibilidad de desarrollar una nueva ruta sintética que pudiera dar acceso a los *N*-arilsulfonilindazoletanoles, lo cual corresponde al objetivo más importante de esta investigación.

Para ello, se propuso trabajar con indazol desprotegido en la mayoría de las etapas de reacción. Esta nueva propuesta, presentaría ventajas desde el punto de vista práctico, ya que algunas de las reacciones propuestas han sido estudiadas anteriormente por nuestro grupo de investigación y algunos de los intermediarios se encuentran referenciados. Sin embargo, la propuesta también presentaría dificultades debido a que los indazoles desprotegidos tienden a mostrar una baja solubilidad en solventes orgánicos, además de ser propensos a tautomerizar en medio ácido o básico¹. Esto último, podría generar múltiples productos isoméricos dentro de una misma reacción, por lo que esta nueva ruta presentaría el gran desafío sintético de encontrar las condiciones adecuadas para llevar a cabo cada una de las reacciones.

Teniendo en cuenta la versatilidad de este último antecedente, se decidió investigar una nueva ruta sintética, que permitiera el acceso a los productos propuestos, por medio de la utilización de sustratos simples, y teniendo como etapa clave, la alfa-bromación de 1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona (Esquema 47).



alfa bromadas obtenidas **24a-24b**, serán sometidas a una reacción de acoplamiento con piperazinas comerciales¹¹² para dar origen a las cetonas **25a-25g** las cuales, serán protegidas utilizando cloruros de sulfonilo comerciales en medio básico¹¹² dando origen a los intermediarios **26a-26e'**, los cuales, serán finalmente reducidos utilizando borohidruro de sodio¹¹² para dar origen a la serie de alcoholes finales **27a-27e'**.

3.7.1 Síntesis de ácidos-1*H*-3-indazolcarboxílicos-5-sustituidos (21a-21b)

La síntesis de 1*H*-indazol-3-ácidos carboxílicos 5-sustituidos fue llevada a cabo a partir de los sustratos comerciales: isatina y 5-metoxiisatina, utilizando la metodología de ciclación descrita en detalle en la sección **1.1.21.1** (Esquema 1). La ciclación de isatinas es el método clásico para la preparación de ácidos-1*H*-3-indazolcarboxílicos otorga siempre muy buenos resultados. Sin embargo, la utilización de NaNO₂ y SnCl₂ durante la reacción, provoca que los productos obtenidos posean una gran cantidad de contaminantes inorgánicos, los cuales no pueden ser detectados por ¹H RMN.

En búsqueda de una alternativa a este método que fuera más expedito y que otorgara mayor pureza a los ácidos sintetizados, se planteó realizar una síntesis a partir de indazol-3-metalado, utilizando la química desarrollada en la sección **3.6**.

Se sabe que para producir la metalación selectiva en la posición 3 del núcleo indazol, es necesario tener un átomo rico en electrones cercano a la posición 2 del anillo indazol, con el fin de que éste pueda coordinar con el centro metálico del complejo formado, y de esta forma, crear un intermediario más estable que sea capaz de reaccionar con el respectivo electrófilo^{41,38}.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, además de la experiencia adquirida en la protección regioselectiva de indazoles (sección **3.5.1**), se planteó la síntesis de 1*H*-indazol-3-ácido carboxílico a partir de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (**13a**). Para ello, se le sometió a una reacción de metalación

regioselectiva en posición 3 utilizando *n*-BuLi como base, y CO₂ como electrófilo, dando origen al intermediario ácido-1*H*-3-indazolcarboxílico (**21a**) con un 88 % de rendimiento (Figura 53).

Si bien, el rendimiento obtenido con este método de funcionalización en posición 3 es menor al que se obtiene utilizando isatina (cuantitativo en la mayoría de las pruebas), el producto resultó tener una mayor pureza ya que no presenta trazas inorgánicas, lo que facilitó su utilización para las siguientes etapas de reacción.

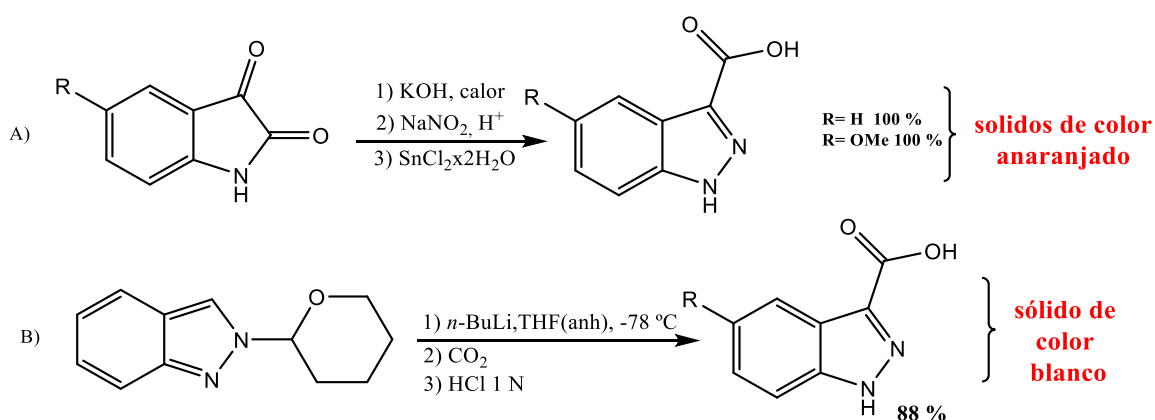


Figura 53. Distintos métodos para la obtención de 1*H*-indazol-3-ácidos carboxílicos. A) a partir de isatinas; B) a partir de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol.

La posibilidad de sintetizar ácido-1*H*-3-indazolcarboxílico por medio de una reacción de metalación cobra interés, debido que no fue posible encontrar referencias acerca de este tipo de metodología en la literatura, siendo los métodos de síntesis más conocidos a partir de isatinas¹⁰, hidrazinas^{191,192,193} y a partir de la oxidación de (1*H*-indazol-3-il)metanol.^{191,194}

Este compuesto presenta la importancia de ser ampliamente utilizado como precursor en la síntesis de ligandos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson¹⁹⁵, compuestos con propiedades antifúngicas^{196,197}, compuestos con propiedades antihipertensivas¹⁹⁸, entre muchas otros (Figura 54). La

nueva síntesis propuesta a partir de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol vía reacción de metalación selectiva, representa una alternativa a las rutas conocidas, ya que este método de síntesis, además de poseer un excelente rendimiento, no necesita ningún tipo de purificación, obteniéndose directamente el producto por re-precipitación con un alto grado de pureza. Además, la simpleza de este nuevo método podría permitir su aplicabilidad a 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazoles sustituidos con el fin de estandarizar una metodología general para la síntesis de diferentes ácidos-1*H*-3-indazolcarboxílicos.

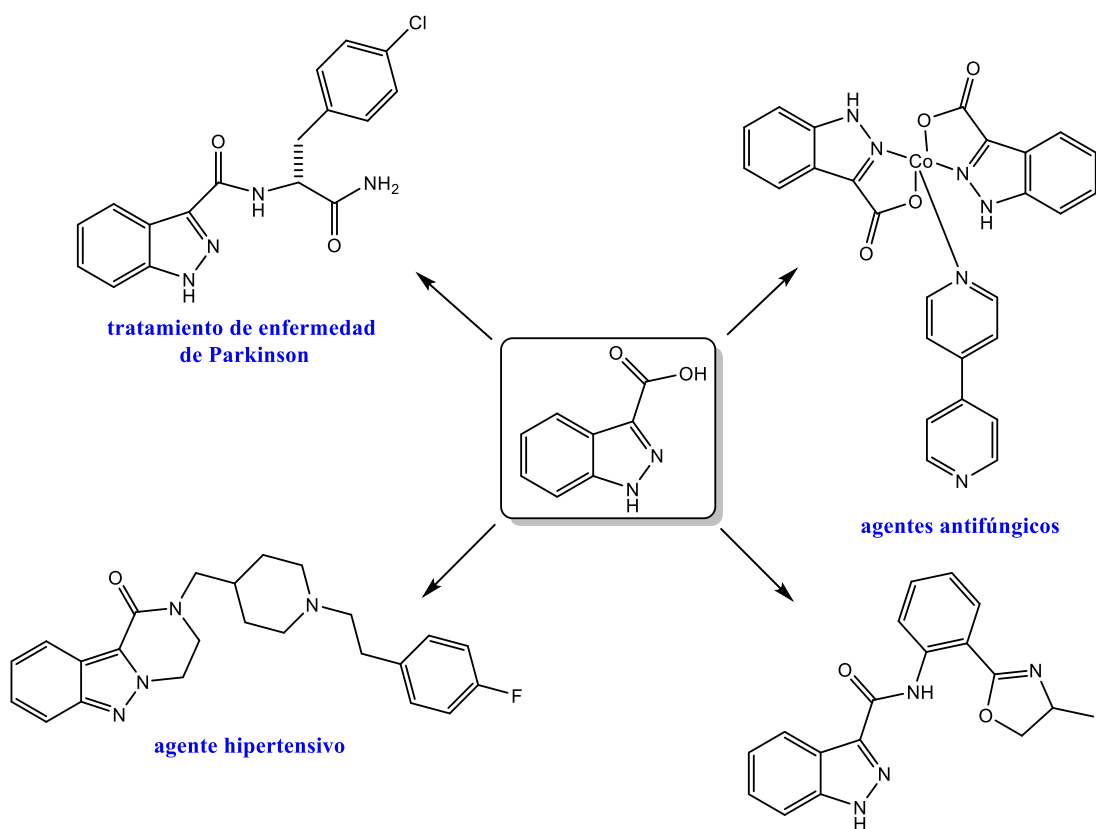


Figura 54. Ácido-1*H*-3-indazolcarboxílico como precursor de moléculas que poseen interesantes aplicaciones farmacológicas.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸

3.7.2 Síntesis de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamidas (**22a-22b**)

La síntesis de los compuestos **22a** y **22b** fue llevada a cabo convirtiendo los ácidos **21a** y **21b** en sus respectivas amidas de Weinreb, por medio de un acoplamiento peptídico. Para ello, fue necesaria la activación de la función ácido carboxílico con el fin de generar un buen grupo saliente que abandone la molécula luego del ataque de *N,O*-dimetilhidroxiamina.

En una primera aproximación, se testeó el método descrito por Crestey *et al.*⁹ para la síntesis de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida, el cual utiliza EDC como agente activante, obteniéndose un 23 % de rendimiento del producto esperado vs un 84 % reportado. Una posible explicación a esta considerable diferencia de rendimiento podría estar en que EDC es una carbodiimida extremadamente reactiva, la cual se descompone sustancialmente a temperatura ambiente o en presencia de trazas de agua, especialmente cuando no se encuentra como clorhidrato, siendo su temperatura de almacenaje inferior a -20 °C.¹⁹⁹

En la búsqueda de un agente acoplante que otorgue un mejor rendimiento en los productos deseados, se utilizó trifosgeno según el método desarrollado por Han *et. al*, el cual describe la síntesis de diferentes amidas de Weinreb a partir de ácidos carboxílicos con excelentes rendimientos.²⁰⁰ Sin embargo, al ser el N1 del anillo indazol un potencial nucleófilo frente al altamente reactivo trifosgeno, esta reacción llevó a múltiples productos, observándose descomposición.

Finalmente, la utilización de CDI como agente acoplante según el método descrito por Adler *et al.*¹⁸⁹ otorgó un rendimiento de 95 % para la síntesis de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (**22a**), por sobre el 81 % reportado. Un rendimiento menor (49 %) fue obtenido para el derivado *N*,5-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (**22b**), presumiblemente por el efecto donador del grupo metoxilo sobre el grupo carbonilo, desactivándolo parcialmente frente al ataque de *N,O*-dimetilhidroxiamina (Figura 55).

Otro de los factores que podría influir considerablemente en el rendimiento de **22b**, es que este fue sintetizado a partir de 5-metoxiisatina, por lo cual, dentro de su contenido presenta una importante cantidad de impurezas inorgánicas.

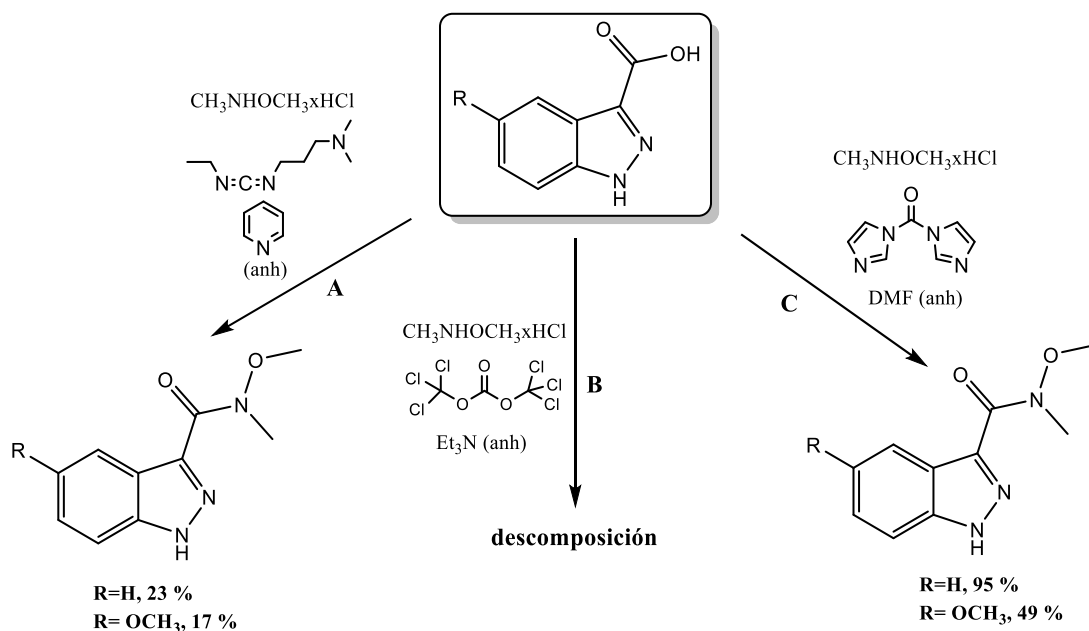
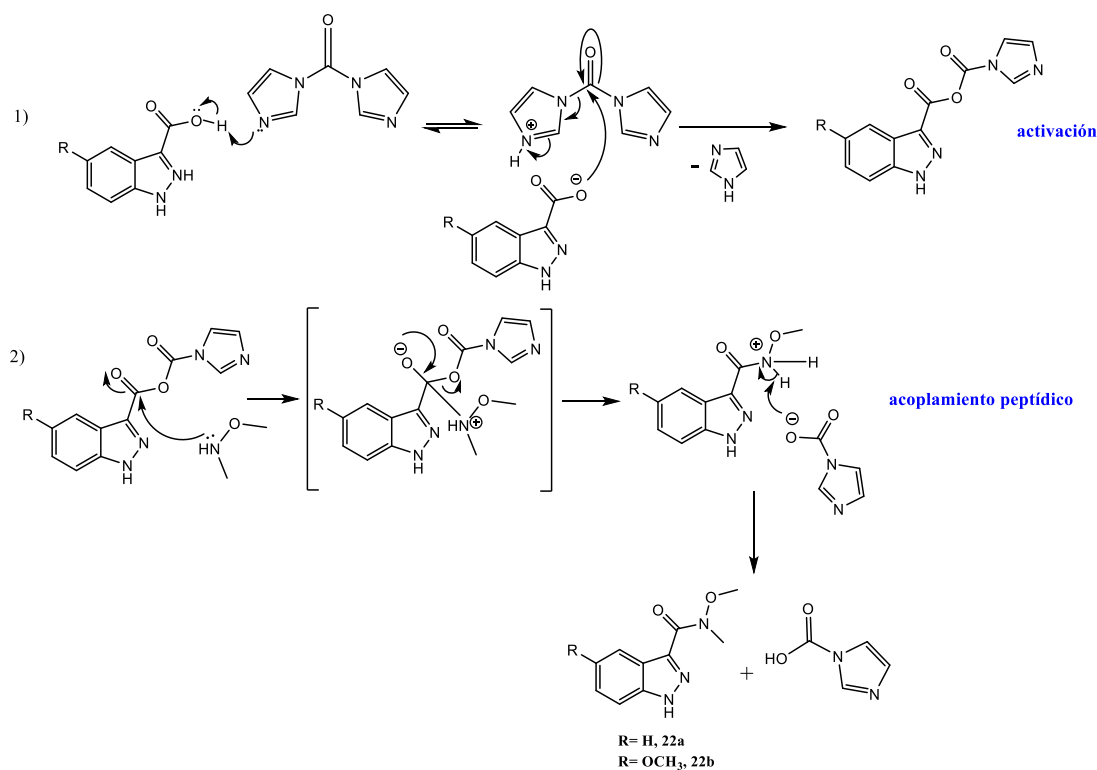


Figura 55. Síntesis de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamidas a partir de ácidos-1*H*-3-indazolecarboxílicos utilizando distintos agentes acoplantes: A) EDC. B) trifosgeno y C) CDI.

Tras los resultados obtenidos, se comprobó que el agente óptimo para la preparación de los sustratos **22a-b** a partir de una reacción de acoplamiento peptídico es CDI. El mecanismo de reacción consta de los pasos generales de un acoplamiento peptídico clásico, donde en una primera etapa, hay una reacción ácido-base entre el nitrógeno básico de una porción imidazólica del CDI y el grupo hidroxilo del ácido carboxílico. Así, este último es desprotonado para luego atacar el carbonilo del CDI, provocando la salida de una molécula de imidazol y la formación de un anhídrido intermediario, el cual es menos

reactivo y mucho más manejable que un cloruro de ácido, por lo que no se producen reacciones laterales.²⁰¹

En una segunda etapa, el intermediario anhídrido formado es atacado por *N,O*-dimetilhidroxiamina, generando un nuevo intermediario tetrahédrico, el cual lleva a la regeneración de la función carbonilo, expulsando de esta forma una segunda molécula de imidazol-ácido carboxílico y dando origen a la amida de Weinreb respectiva (Esquema 48).

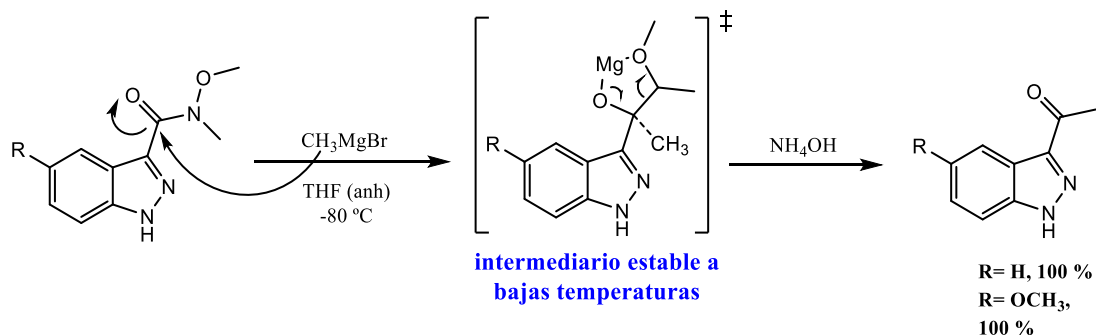


Esquema 48. Mecanismo de formación de las amidas de Weinreb **22a** y **22b**

3.7.3 Síntesis de 1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-onas (**23a-23b**)

La síntesis de las cetonas **23a** y **23b** se llevó a cabo a partir de las amidas de Weinreb **22a** y **22b**, por medio de una reacción de Grignard con bromuro de metil magnesio, según el procedimiento descrito por Crestey *et.al.*⁹

A diferencia de los sustratos **17**, **19** y **20**, que son amidas de Weinreb alifáticas y por lo tanto menos electrofílicas (sección 3.6.9.3), los precursores **22a** y **22b** son amidas de Weinreb aromáticas que poseen una electrofilia suficiente como para reaccionar con reactivos organometálicos. El éxito de la reacción se ve asegurado al agregar un amplio exceso del reactivo de Grignard (5 eq.) y manteniendo la reacción a -80 °C. Esto permite que el intermediario originado evolucione sin problemas hacia la formación del producto esperado (Esquema 49), obteniéndose un rendimiento cuantitativo sin necesidad de someter a los productos a purificación alguna.



Esquema 49. Mecanismo de formación de las cetonas **23a** y **23b**⁹.

3.7.4 Síntesis de 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona (24)

Desde el momento en que la síntesis de *N*-arilsulfoniletanoles fue propuesta a partir de indazoles desprotegidos, se tenía en consideración que la bromación de las cetonas **23a** y **23b** sería una etapa clave en la ruta sintética. Esto es debido a que como es sabido, condiciones fuertemente ácidas o básicas tienden a generar la formación de las especies tautoméricas 1*H*-indazol y 2*H*-indazol¹, obteniéndose complejas mezclas de productos imposibles de purificar por cromatografía en columna.

Otro importante factor a considerar, es que la α -monobromación de cetonas es difícil de reproducir, ya que esta reacción puede generar polibromaciones e incluso el desplazamiento en medio básico de un átomo de carbono alfa tribromado para dar origen a un ácido carboxílico²⁰² (Figura 56).

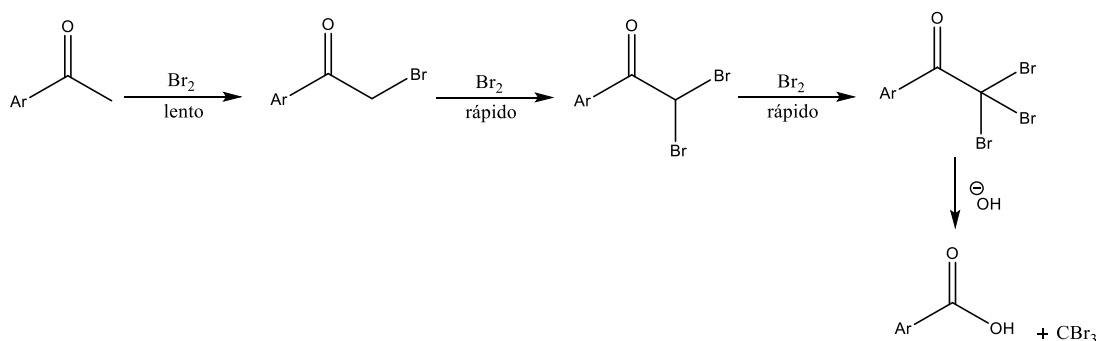


Figura 56. Posibles productos de una α -mono-bromación de cetonas.

En vista de lo anteriormente señalado, tanto la elección del agente bromante como las condiciones aplicadas son de suma importancia para poder desarrollar un método de α -mono-bromación selectivo.

Luego de una profunda búsqueda bibliográfica para el producto deseado 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona (**24**), llamó la atención la metodología descrita en las patentes de Peretti *et al.*²⁰³ y Zahler *et al.*²⁰⁴ con las cuales fue

posible acceder a la cetona alfa-bromada **24** a partir de la cetona **23a** por medio de una reacción de alfa-bromación utilizando CuBr₂ en acetato de etilo (Figura 57A).

Es sabido que CuBr₂ es un agente bromante selectivo hacia la mono-bromación de cetonas en posición alfa, y su mecanismo de acción está caracterizado por la generación de bromo molecular a partir de la disociación de dos moléculas de CuBr₂. El bromo formado reacciona con el enol-cetónico para dar origen a la cetona bromada en alfa, eliminando ácido bromhídrico y dos moléculas de CuBr (Figura 57B).

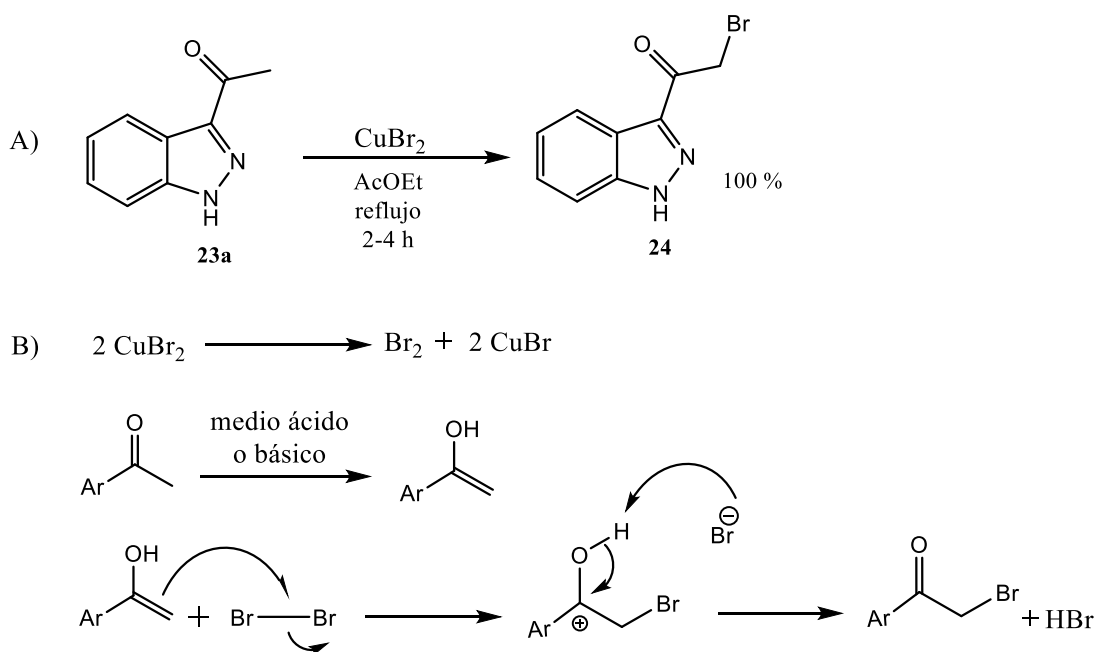


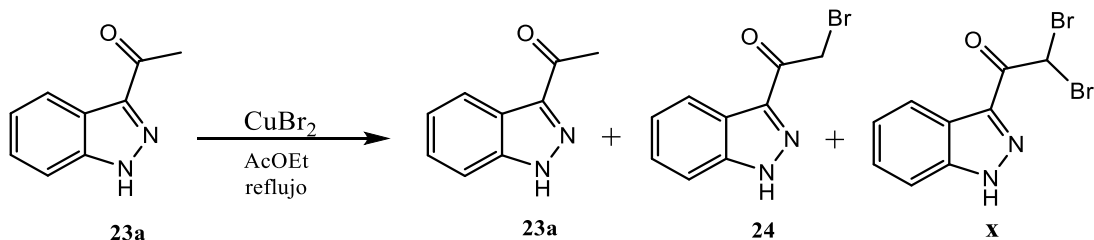
Figura 57. A) Síntesis reportada para la obtención de **24** a partir de la cetona **23a**.^{203,204}. B) Mecanismo propuesto para la alfa-bromación de cetonas utilizando CuBr₂ como agente bromante.

Teniendo en cuenta la simpleza y excelentes rendimientos del método reportado para la obtención del producto deseado, se probó esta reacción con condiciones idénticas de 2,2 equivalentes de CuBr₂ con respecto al sustrato

de partida **23a**, y 2 horas de reflujo, tras lo cual se obtuvo un alto porcentaje del producto esperado **24**, sumando a cantidades menores de precursor y producto di-bromado.

La formación de sub-productos de naturaleza estructural similar dificultó enormemente el proceso de purificación, por lo que se probó variar los parámetros experimentales tales como temperatura, tiempo de reacción y la cantidad de CuBr₂ empleada (Tabla 23). Los resultados obtenidos tras estas pruebas mostraron que para cada ensayo se obtuvo como producto final una mezcla de los compuestos; no bromado, bromado y dibromado en diferentes proporciones, aumentando la cantidad de producto dibromado directamente con el aumento del tiempo de reacción y de la cantidad de agente bromante utilizado.

Tabla 23. Resultados de la α -bromación de **23a** utilizando CuBr₂.



Prueba	Número de eq. de CuBr ₂	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	23a (%)	24 (%)	Producto x (%)
1	2,2	100	2	7	73	20
2	3	100	2	15	20	65
3	2,4	200	2	5	60	35
3	1,5	100	2	40	50	10
5	1,5	100	4	35	55	10
6	2,2	200	2	7	73	20
7	2,2	100	4	5	60	35

Rendimiento calculado desde el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

La presencia de la cetona no bromada, cetona bromada y cetona di-bromada puede apreciarse claramente en el espectro ^1H RMN del crudo de reacción (Figura 58). En este espectro, se aprecian señales características tales como un singlete en 7,62 ppm correspondiente al átomo de hidrógeno sobre el átomo de carbono α en el derivado di-bromado, un singlete en 4,91 ppm correspondiente a los dos átomos de hidrógeno contenidos en el átomo de carbono α del derivado mono-bromado y un singlete en 3,34 ppm correspondiente a los tres átomos de hidrógeno en el carbono α del derivado no-bromado.

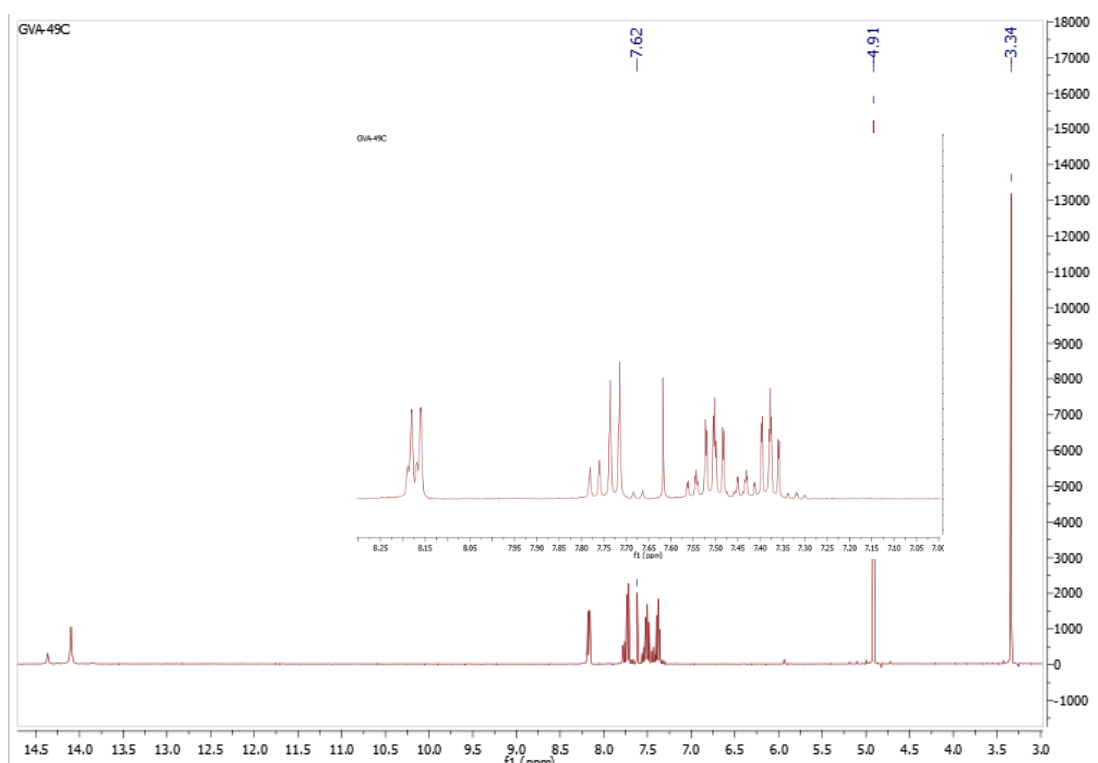
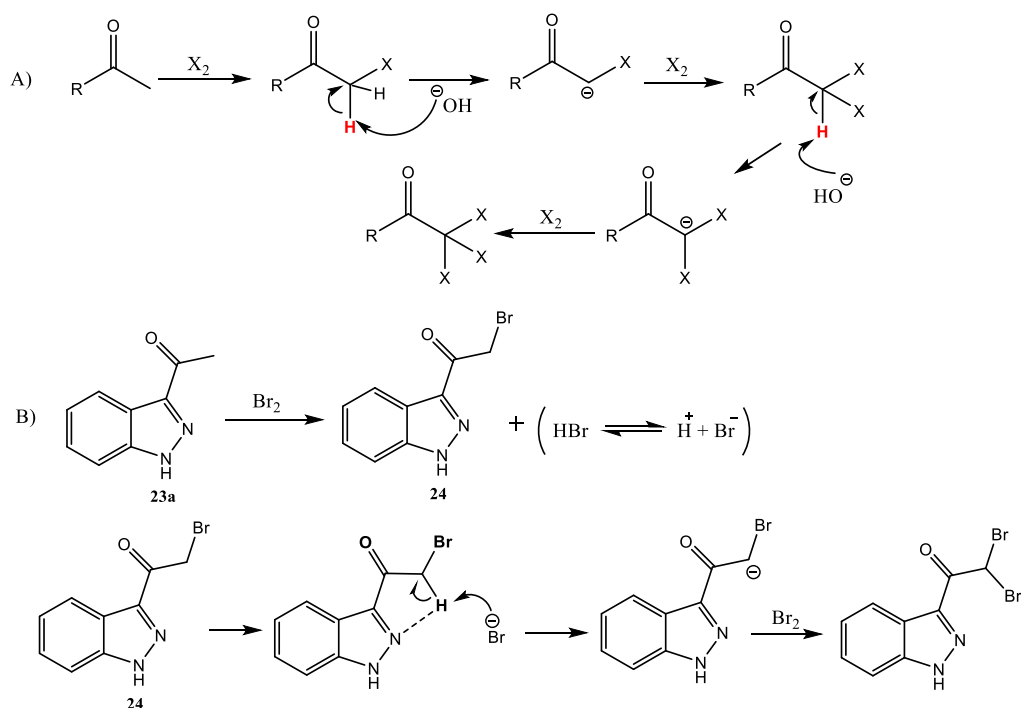


Figura 58. Espectro de ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para la reacción de bromación de **23a** con CuBr_2 .

El mecanismo de polihalogenación sobre átomos de carbono alfa a un grupo carbonilo ha sido explicada a partir del principio que, tras producirse la mono-

halogenación, el producto obtenido presenta mayor reactividad que el producto de partida en las condiciones de reacción (Esquema 50A). Esto se debe a que los átomos de hidrógeno en alfa se vuelven más ácidos por la presencia del átomo de halógeno electronegativo y por ende son más fáciles de remover por una especie básica generada durante la reacción.²⁰¹

En el caso del sustrato utilizando (**23a**), esta condición podría verse favorecida debido a que tras la mono-halogenación, el protón sobre el átomo de carbono alfa al grupo carbonilo podría potencialmente interactuar con el N2 indazólico, y de esta forma quelarse y adquirir un carácter mayormente ácido. Esta condición facilitaría su remoción por parte de un ión bromuro, el cual se genera como base conjugada del HBr producido como sub-producto de la mono-halogenación (Esquema 50B).



Esquema 50. A) Mecanismo simplificado para la mono-bromación y polibromación de cetonas en posición alfa²⁰¹. B) Mecanismo simplificado propuesto para la formación del derivado dibromado a partir de **24**.

Considerando los antecedentes anteriormente expuestos acerca de la dificultad para obtener exclusivamente el derivado mono-bromado a partir de la alfa bromación de la cetona **23a**, y la sensibilidad que presenta este sustrato a condiciones ácidas o básicas fuertes, se procedió a utilizar las condiciones que entregaron una mayor cantidad de porcentaje de producto mono-bromado (Tabla 23, entrada 1), junto con buscar una efectiva forma de purificación de la mezcla obtenida.

Luego de exhaustivas pruebas, en donde se realizó un barrido de distintas mezclas de solventes en distintas proporciones, se logró encontrar una fase móvil que pudiese mostrar una pequeña separación entre los tres compuestos obtenidos en el transcurso de esta reacción. De esta forma, utilizando como fase móvil la mezcla diclorometano/*n*-hexano/acetona (4:2:0,2 vol/vol/vol) se realizó una purificación cromatográfica en columna, en la cual se reguló estrictamente el flujo de solvente, con el fin de que la mezcla de productos estuviese la mayor cantidad de tiempo posible en contacto con la fase estacionaria y de esta forma se promoviese la separación de estas especies estructuralmente muy similares.

Luego de más de 78 horas de purificación, fue posible obtener el producto deseado **24** con una alta pureza y un porcentaje de rendimiento de 60 % (Figura 59). Si bien el rendimiento que se obtuvo es menor al reportado en literatura, la importancia del intermediario **24** para la ruta sintética propuesta, justifica los grandes esfuerzos que se realizaron para su obtención.

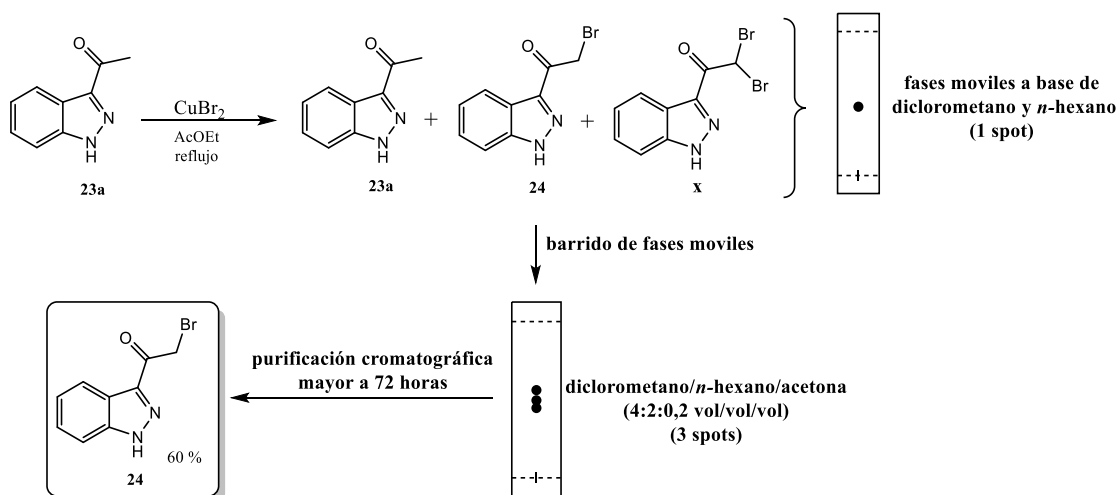


Figura 59. Purificación utilizada para la obtención de **24** a partir de la bromación de **23a** con CuBr_2 .

El mismo procedimiento desarrollado para la alfa-bromación de la cetona **23a** fue implementado para la bromación de su análogo 5-metoxilado **23b**, sin embargo, tras la reacción se obtuvo sólo sustrato de partida.

La falta de reactividad de **23b** frente a las condiciones de bromación utilizadas, se deberían a que el grupo metoxi en posición 5 del anillo benzénico, actúa como un fuerte donador de electrones, desactivando la formación del enol o enolato necesario para reaccionar con el bromo molecular generado desde la disociación de CuBr_2 (Figura 60A).

Ante las dificultades anteriormente mencionadas, se probaron condiciones de alfa-bromación catalizadas en medio ácido, utilizando como agente bromante NBS^{205} y Br_2^{206} respectivamente (Figura 60B). Tal como se previó inicialmente, tras la reacción se obtuvo una mezcla compleja de productos tautoméricos, los cuales fueron fácilmente identificados mediante análisis de ^1H -RMN. El espectro del crudo de reacción mostró múltiples señales para más de una especie no bromada, bromada y di-bromada respectivamente. Tras los estudios realizados, se concluyó que la obtención efectiva del producto alfa bromado proveniente de **23b** no es posible con los métodos convencionales

de alfa bromación de cetonas, siendo necesarios mayores estudios que permitan encontrar condiciones de reacción particulares para este sustrato.

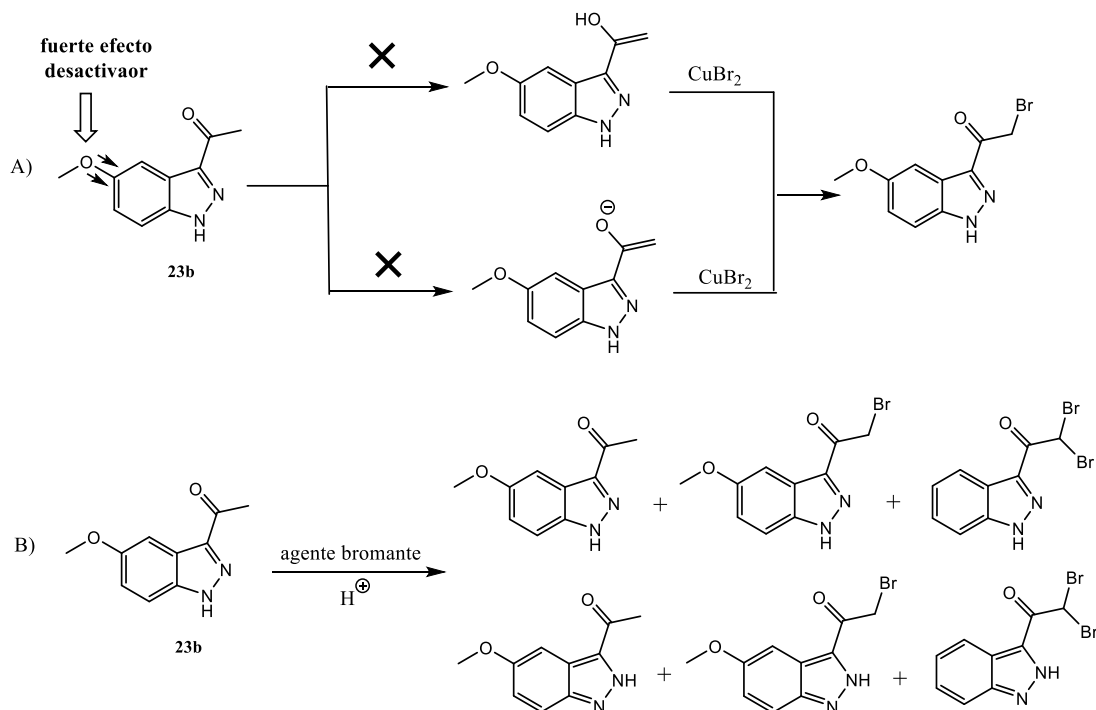


Figura 60. A) Desactivación de la cetona **23b** hacia la bromación con CuBr_2 provocada por el grupo metoxi. B) Productos obtenidos de la bromación de **23b** utilizando un catalizador ácido.

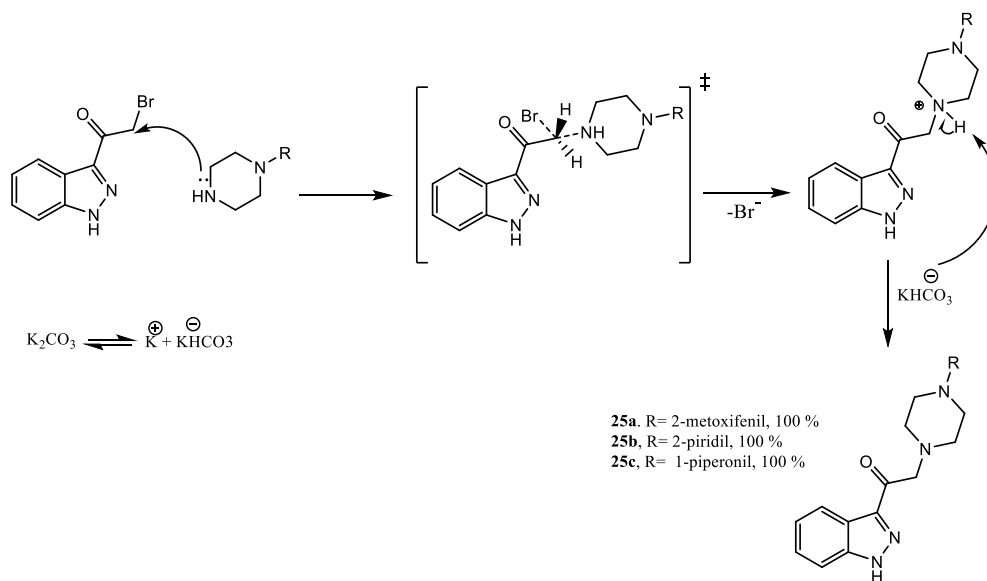
3.7.5 Síntesis de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas (**25a-25c**)

La síntesis de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas (**25a-25c**) se llevó a cabo a partir del acoplamiento de 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona (**24**) con diferentes piperazinas utilizando el procedimiento G. En esta reacción, el átomo de nitrógeno básico del grupo piperazina ataca al átomo de carbono alfa al grupo carbonilo cetónico de **24** el cual es altamente electrofílico, además

de ser un halogenuro de alquilo primario muy propenso a sufrir reacciones tipo S_N2 ¹⁸⁵ (Esquema 51).

Luego del ataque, se produce la formación del estado de transición, el cual evoluciona rápidamente produciendo la formación del enlace entre la piperazina y el átomo de carbono alfa de **24** y la ruptura del enlace carbono-bromo. Finalmente, el carbonato de potasio actúa como base para remover el protón sobre el átomo de nitrógeno positivo, dando origen a las 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas correspondientes con rendimiento cuantitativo.

Cabe destacar que la acetona cumple un rol fundamental como disolvente, ya que disuelve completamente los sustratos utilizados en la reacción, además de que no interfiere con el ataque del nucleófilo, debido a que no genera interacciones tipo puente de hidrógeno. Estas observaciones, corresponden a las características principales de los disolventes polares apróticos, ideales para ser utilizados en reacciones S_N2 ¹⁸⁵.



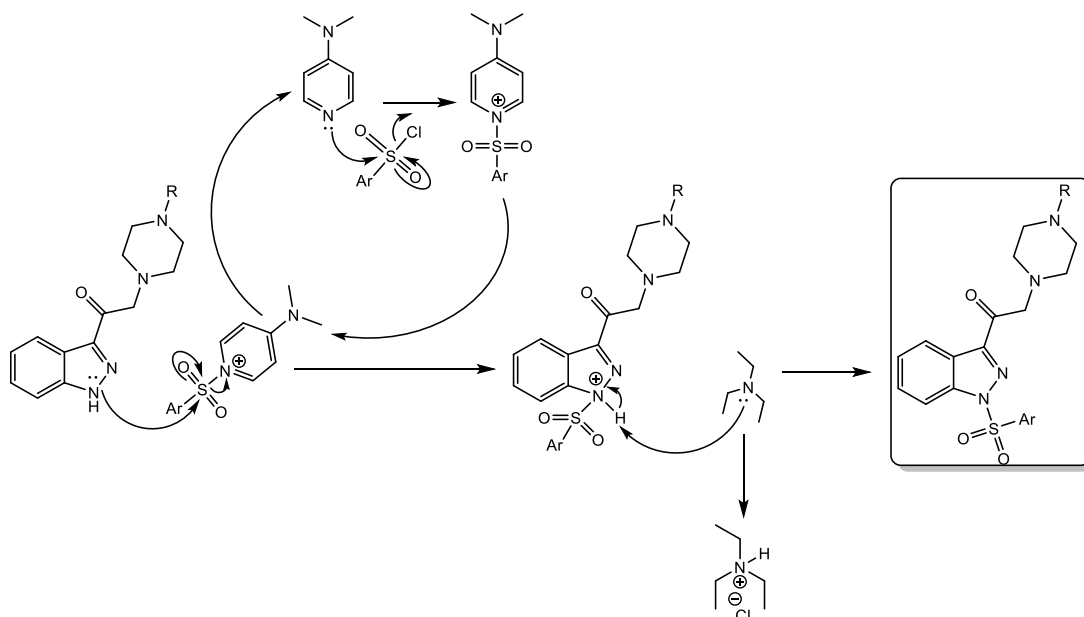
Esquema 51. Mecanismo de formación de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas (**25a-25c**) a partir de 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**24**).

3.7.6 Ensayos para la síntesis de *N*-arilsulfonil-1*H*-indazol-(2-piperazinil) etanonas.

Siguiendo los pasos de la ruta sintética planteada, se procedió a intentar proteger los compuestos previamente sintetizados **25a-25c**, con cloruros de sulfonilos comerciales. Dentro de esta materia, destacan las condiciones reportadas por Lauchli *et al.*²⁰⁷ las cuales han sido utilizadas en reiteradas ocasiones por nuestro grupo de investigación con excelentes resultados.^{4,112}

Este método consiste en la utilización de trietilamina como base en presencia de una cantidad catalítica de DMAP. En la etapa inicial de la reacción, DMAP actúa atacando al cloruro de sulfonilo, formando una sulfonamida intermediaria altamente reactiva, la cual a su vez es atacada por el átomo de nitrógeno básico (N1) del anillo indazol.

El rol de la trietilamina durante la reacción es extraer el protón sobre el átomo de nitrógeno indazólico que se encuentra positivo, dando origen a los *N*-arilsulfonilindazoles respectivos y a su vez, a cloruro de trietilamonio^{208,209} (Esquema 52).

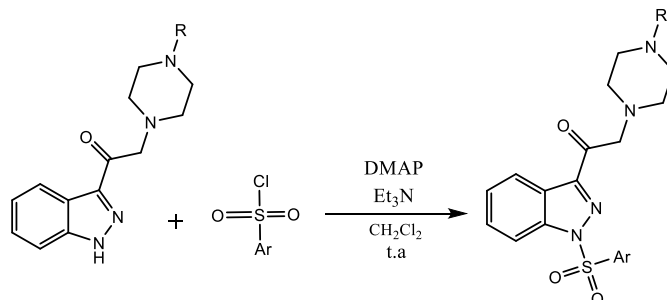


Esquema 52. Mecanismo propuesto para la protección de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas con cloruros de arilsulfonilo comerciales, utilizando un sistema básico compuesto por DMAP y trietilamina.

Utilizando las condiciones anteriormente descritas, se llevó a cabo la reacción entre los precursores **25a-25c** y distintos cloruros de sulfonilo comerciales (Tabla 24).

Se observó por medio de un análisis de TLC, una rápida conversión de los sustratos de partida en compuestos mayormente apolares, lo cual es un indicador de que la reacción de protección se está llevando a cabo. De igual forma, mediante análisis de ¹H RMN se llega a la misma conclusión. Sin embargo, pasadas 2 horas de reacción, se comenzó a observar una evidente y progresiva descomposición del producto formado, observándose numerosos *spots* en TLC.

Tabla 24: Resultados de la protección de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas con cloruros de arilsulfonilo comerciales, utilizando un sistema básico compuesto por DMAP y trietilamina.



Prueba	R	Ar	Tiempo (h)	Resultado
1	2-metoxifenil	1-naftil	1	40 % conversión
2	2-metoxifenil	1-naftil	2	80 % conversión
3	2-metoxifenil	1-naftil	2,5	descomposición
4	2-metoxifenil	<i>p</i> -iodofenil	2	91 % conversión
5	2-metoxifenil	<i>p</i> -iodofenil	2,5	descomposición
6	2-piridil	1-naftil	2	95 % conversión
7	2-piridil	1-naftil	2,5	descomposición
8	2-piridil	<i>p</i> -iodofenil	2	97 % conversión
9	2-piridil	<i>p</i> -iodofenil	2,5	descomposición
10	1-piperonil	1-naftil	2	100 % conversión
11	1-piperonil	1-naftil	2,5	descomposición

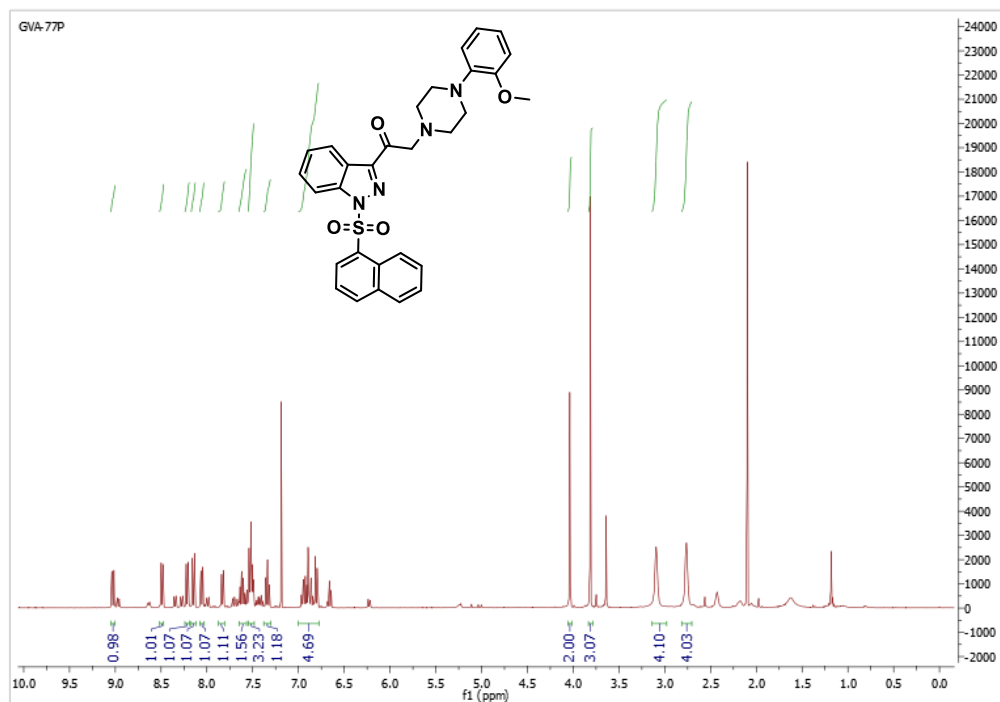
Rendimiento calculado desde el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

En un intento por evitar la descomposición y de esta forma poder caracterizar correctamente los intermediarios protegidos, se probó detener la reacción tras 2 horas exactas, obteniéndose los productos esperados con un porcentaje de pureza superior al 75 % (Figura 61A). Sin embargo, la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna provocó la descomposición de los productos protegidos, obteniéndose múltiples sub-productos no identificables debido a su similar polaridad.

En base a estas experiencias, se comprobó además que los productos obtenidos son extremadamente sensibles al aire, descomponiéndose con

facilidad a temperatura ambiente incluso fuera del medio de reacción (Figura 61B).

A)



B)

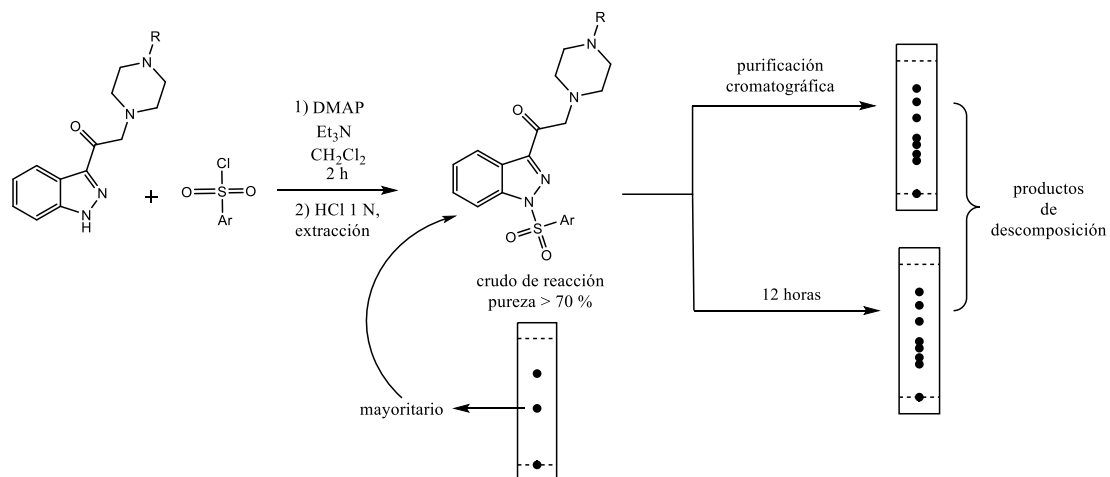


Figura 61. A) Espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción entre 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)etan-1-ona (**25a**) y 2-metoxifenilpiperazina utilizando DMAP/ Et_3N por 2 horas. B) Descomposición

de los productos obtenidos en la reacción de protección de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-piperazin-etan-1-onas con cloruros de arilsulfonilo comerciales.

El fenómeno de descomposición de los productos protegidos obtenidos llama la atención, debido a que está directamente conectada a intentos previos por obtener los productos finales planteados como objetivo de esta investigación: formación de 2-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-*N*-metil acetamida (**28**) obtenido del acoplamiento entre 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (**13a**) y *N*-metoxi-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-*N*-metil acetamida (**20**) previa reacción de metalación (sección 3.6.9.3).

A estas anomalías, se suman antecedentes obtenidos por nuestro grupo previos a esta investigación (Esquema 23 y Esquema 24) que muestran los resultados del ataque de piperazinas comerciales sobre *N*-arilsulfonil- α -bromoacetoindazoles para dar un producto de acoplamiento sulfonilo-piperazina⁴.

La descomposición de los productos esperados y la formación frecuente de productos laterales lleva a suponer que los problemas obtenidos se deben a la naturaleza de los compuestos utilizados, siendo todos ellos derivados de α -aminocetonas.

En esta materia, un estudio publicado por Myers *et al.* describe la rápida fragmentación de diferentes derivados α -amino- α' -fluorocetonas²¹⁰ para dar origen a una amina libre y al respectivo aldehído. El mecanismo propuesto por los autores se basa en la rápida conversión de las α -amino- α' -fluorocetonas en un intermediario oxilviniliminio altamente reactivo, el cual evoluciona hasta la fragmentación del enlace N-C α (Figura 62A).

La verificación del camino mecanístico fue realizada a través del aislamiento del intermediario oxilviniliminio a partir de su reacción con ciclopenta-1,3-dieno, la cual dió origen a una ciclación [4+3]. A estos antecedentes se suman los reportes de Pett *et al.*²¹¹ y Béguél *et al.*²¹² donde se describe la fragmentación

hidrolítica de α -amino α' -(tri)-fluoro cetonas para dar origen a una amina libre y a la respectiva cetona (Figura 62B)

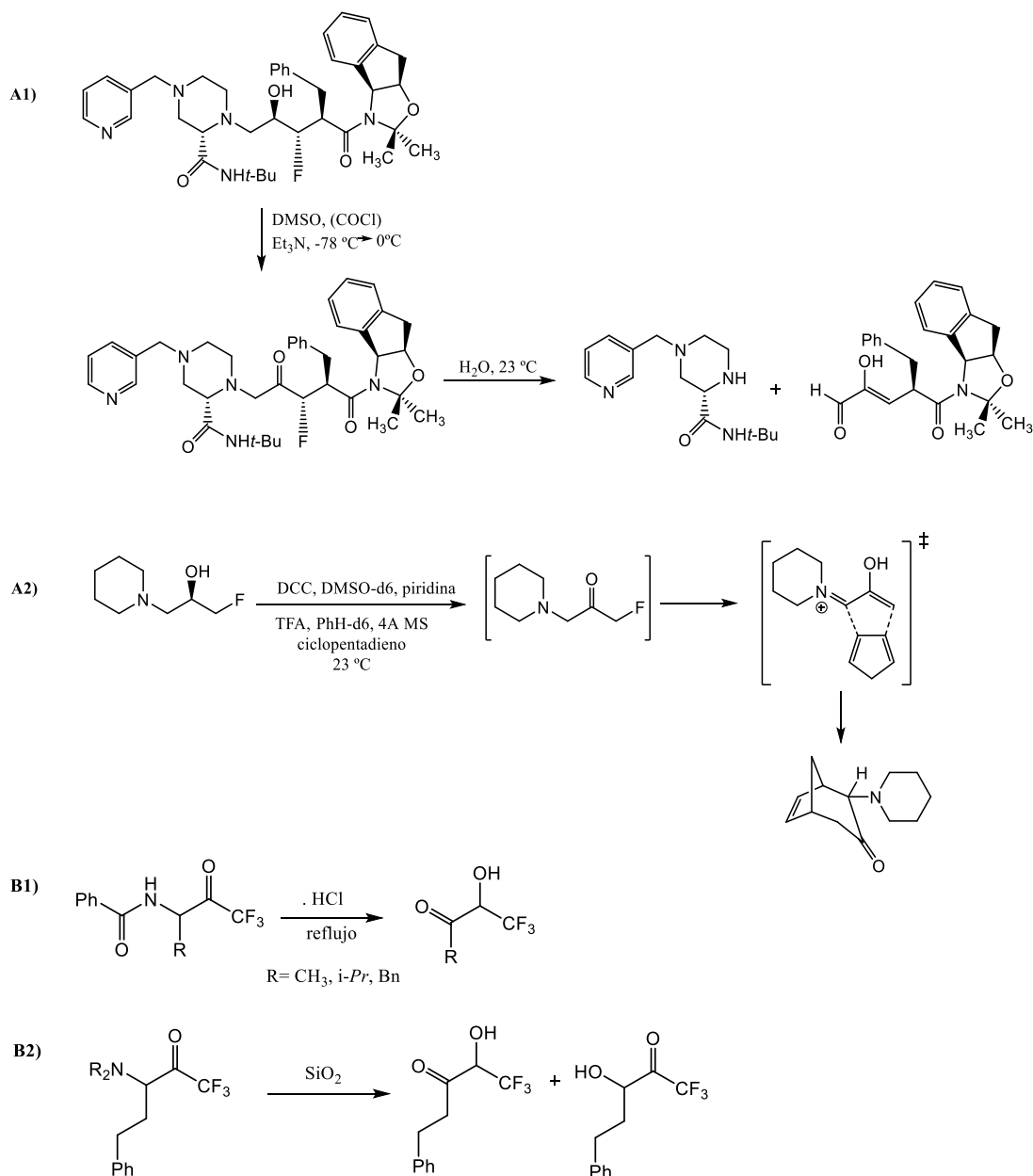


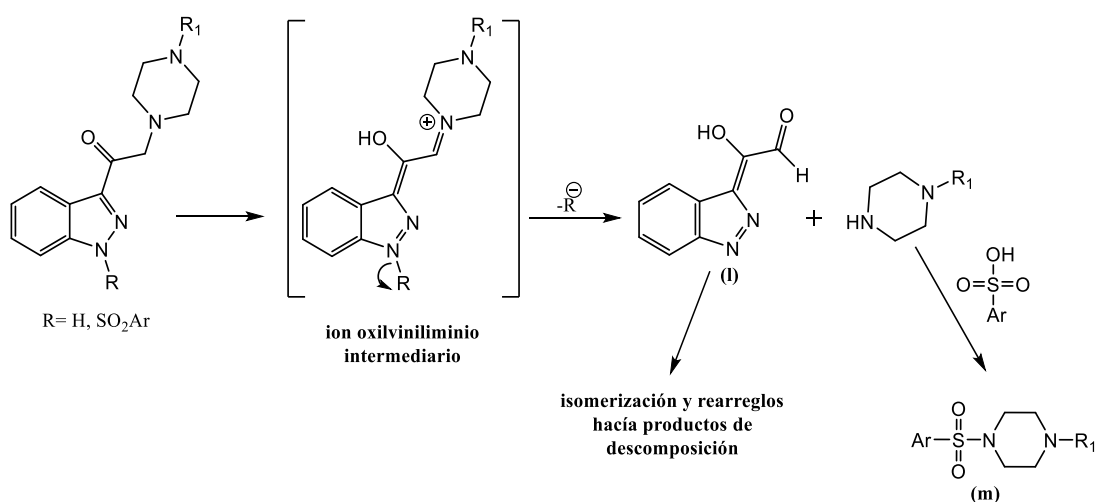
Figura 62. A1) Reacción de fragmentación de α -amino- α' -fluorocetonas reportada por Myers *et al.*²¹⁰ A2) Reacción del oxilviniliminio intermediario obtenido de la fragmentación de α -amino- α' -fluorocetonas con

ciclopentadieno.²¹⁰ B1) Fragmentación de α -amino α' -(tri)-fluoro cetonas reportada por Pett *et al.*²¹¹ B2) Fragmentación de α -amino α' -(tri)-fluoro cetonas reportada por Béguél *et al.*²¹²

Los antecedentes anteriormente expuestos, dan cuenta de la inestabilidad que presentan las α -amino- α' -fluorocetonas en condiciones ambientales y/o en presencia de medio ácido. Este comportamiento podría ser la explicación de la fragmentación que sufren los intermediarios α -amino-cetónicos sintetizados en esta investigación, en donde los átomos de nitrógeno contenidos en el anillo indazol podrían actuar como átomos atractores de electrones en orden a favorecer la formación del intermediario oxilviniliminio.

La formación de este intermediario produciría un movimiento electrónico dentro del sistema aromático, que llevaría a la salida del grupo protector sulfonilo. Posteriormente, el abandono de la función piperazina generaría el intermediario 2-hidroxi-2-(3*H*-indazol-3-ilideno)-acetaldehído (**I**) el cual es extremadamente inestable, ya que está comprobado que el tautómero 3*H*-indazol es mucho más inestable que los tautómeros 1*H* y 2*H*¹. Derivados de esto, se generarían rápidas isomerizaciones pudiéndose obtener descomposición por vía de eliminaciones tipo Kemp,²¹³ que llevaría a la obtención de derivados de *o*-aminobenzonitrilos (termodinámicamente más estables) o descomposición vía destrucción oxidativa o reductiva del enlace N-N.²¹⁴

Por otra parte, tanto la piperazina obtenida como el ácido sulfónico, ambos eliminados desde la fragmentación, tendrían libertad para reaccionar entre sí dando origen al producto (**m**), el único producto que ha sido posible identificar desde la descomposición de los intermediarios α -amino-cetónicos sintetizados⁴ (Esquema 53).



Esquema 53: Esquema propuesto para la fragmentación de los derivados α -aminocetonas sintetizadas, según los antecedentes descritos por Myers *et al.*

210

Si bien, los estudios realizados indican que las α -aminocetonas sintetizadas son altamente inestables, será necesario un estudio más acabado para conocer con certeza el mecanismo de fragmentación de estos compuestos, ya que, hasta el momento, los múltiples productos de descomposición obtenidos no han podido ser aislados.

3.7.7 Síntesis de *N*-arilsulfonilindazol-etanoles (27a-27r)

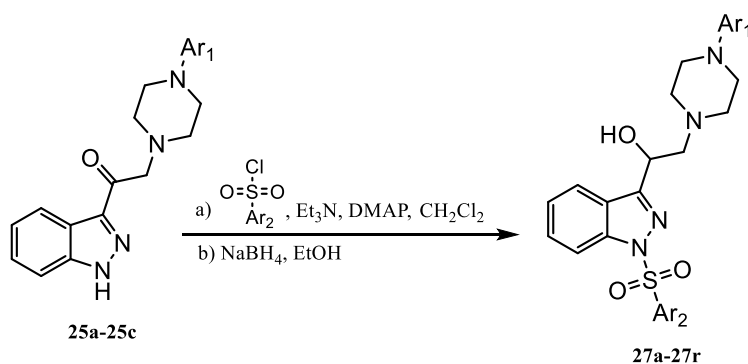
Teniendo en cuenta los antedecentens descritos en la sección **3.7.6** acerca de la inestabilidad de las *N*-arilsulfonil-1*H*-indazol-(2-piperazinil)-etanonas sintetizadas, se diseñó una metodología *one-pot* que permitiese formar *in-situ* los alcoholes finales deseados.

Para ello, se llevó a cabo la protección de las cetonas **25a-25c** con distintos cloruros de sulfonilo comerciales utilizando las mismas condiciones anteriormente descritas: un sistema básico compuesto por DMAP-trietilamina

y diclorometano como solvente, pero esta vez, deteniendo la reacción a las 2 horas exactas (procedimiento K).

El tratamiento de la reacción se llevó a cabo rápidamente, y el producto crudo fue puesto a reaccionar de inmediato con el agente reductor NaBH_4 en orden de generar los α -aminoalcoholes finales y evitar de esta forma la descomposición progresiva de las α -aminocetonas protegidas. Como era de esperarse, la reducción se llevó a cabo de forma muy eficiente, obteniéndose los productos finales **27a-27r** tras cortos tiempos de reacción. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, en donde no se observaron indicios de descomposición, obteniéndose los productos finales esperados con altos porcentajes de rendimiento (Tabla 25).

Tabla 25. Resultados de la reacción de protección y reducción en *one-pot* de las cetonas **25a-25c**.

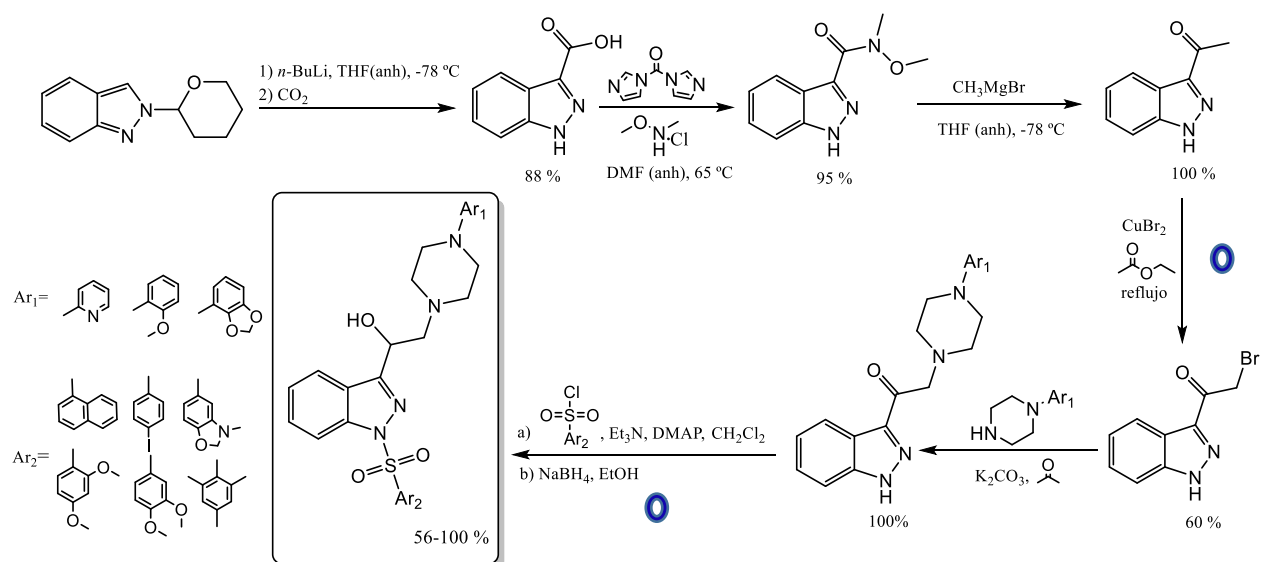


Ar ₁	Ar ₂	Rendimiento (%)	Producto
2-metoxifenil	1-naftil	88	27a
2-metoxifenil	<i>p</i> -iodofenil	90	27b
2-metoxifenil	4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxaxina	56	27f
2-metoxifenil	2,4-dimetoxifenil	83	27c
2-metoxifenil	3,4,6-trimetilfenil	100	27d
2-metoxifenil	3,4-dimetoxifenil	100	27e
2-piridil	1-naftil	100	27g
2-piridil	<i>p</i> -iodofenil	92	27h
2-piridil	4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxaxina	93	27l
2-piridil	2,4-dimetoxifenil	97	27i
2-piridil	3,4,6-trimetilfenil	100	27j
2-piridil	3,4-dimetoxifenil	100	27k
1-piperonil	1-naftil	100	27m
1-piperonil	<i>p</i> -iodofenil	98	27n
1-piperonil	4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxaxina	74	27r
1-piperonil	2,4-dimetoxifenil	96	27o
1-piperonil	3,4,6-trimetilfenil	100	27p
1-piperonil	3,4-dimetoxifenil	100	27q

Como se puede observar en la Tabla 25, la reacción de protección y reducción en *one-pot* entregó un rendimiento excelente para la mayoría de los sustituyentes utilizados, lo cual da cuenta de la efectividad y versatilidad de la metodología implementada. La adición de gotas de diclorometano como co-disolvente durante la reacción de reducción de las cetonas protegidas intermediarias, mejoró el rendimiento de la reacción, ya que el etanol solo disolvió de forma parcial estos compuestos.

Rendimientos menores a 80 % se obtuvieron en la síntesis de los productos finales **27f** y **27r**, ambos poseedores de 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxaxina como Ar₂. Esto se debería a la apertura parcial del anillo benzoxaxina para generar productos fenólicos altamente polares²¹⁴, sin embargo, estos subproductos no interfirieron en la purificación de los alcoholes finales y pese a la baja en el rendimiento de la reacción para los derivados mencionados, los *N*-arilsulfonil-piperazinil-indazoletanoles (**27a-27r**) se obtuvieron con un rendimiento promedio de 93 %.

Tras la síntesis de 18 derivados tipo *N*-arilsulfonilindazoletanoles correspondientes a la **serie I**, cabe destacar la simpleza y eficiencia de la ruta sintética diseñada, la cuál consta de sólo seis etapas de reacción, donde sólo en dos de estas fue requerida la purificación cromatográfica (Esquema 54).



Esquema 54. Ruta sintética utilizada para la obtención de los compuestos finales *N*-arilsulfonilindazoletanoles **27a-27r** (O= Purificación cromatográfica).

4.1 Conclusiones

- Por medio de las reacciones propuestas en la primera ruta sintética, fue posible la obtención de 10 vinilindazoles-5-sustituidos. El desarrollo de una interesante y novedosa reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki abre el debate acerca de los requisitos que demanda esta reacción sobre el núcleo indazol, su potencial mecanismo y el rol que juega cada especie en el ciclo catalítico.
- Los 3-vinilindazoles-5-sustituidos sintetizados resultaron inertes ante reacciones de epoxidación convencionales y no convencionales, así como también a reacciones de hidroaminación. Esto se debe probablemente a que el sistema π -conjugado que poseen estas moléculas les otorga una alta estabilidad frente a los reactivos y condiciones experimentales utilizadas.
- No fue posible realizar el acoplamiento entre indazoles-3-metalados y electrófilos de naturaleza carbonílica los cuales, en su mayoría, mostraron una electrofilia muy pobre frente a los complejos nucleófilos provenientes de la utilización de bases como TMPMgClLiCl y $n\text{-BuLi}$.
- Fue posible la síntesis de ácido-1*H*-3-indazolcarboxílico a partir de la reacción de metalación selectiva en posición 3 de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol, utilizando $n\text{-BuLi}$ como base y CO_2 como electrófilo. Este novedoso método de síntesis permite obtener el ácido deseado con un buen porcentaje de rendimiento y una alta pueza. La simpleza de este procedimiento podría permitir el desarrollo de un método de síntesis general para ácidos-1*H*-3-indazolcarboxílicos

sustituídos, sustratos ampliamente utilizados como precursores en la química de indazoles.

- Los sustratos del tipo α -aminocetonas sintetizados durante esta investigación, demostraron poseer una elevada inestabilidad, siendo imposible la adecuada caracterización de los mismos. Estudios realizados acerca del mecanismo de descomposición de estos compuestos, permitió diseñar una nueva metodología para la obtención de los productos finales objetivo, además de ayudar a dar una explicación lógica y convincente a anomalías encontradas en estudios realizados por nuestro grupo de investigación previos a este trabajo.
- Mediante una ruta sintética diseñada a partir de la utilización de indazoles desprotegidos, fue posible la síntesis de 18 *N*-arilsulfonilindazoletanoles finales correspondientes a la **serie I**, lo cual corresponde al objetivo principal de esta investigación. La ruta sintética implementada constó de seis pasos de reacción, de los cuales, sólo dos requirieron purificación cromatográfica, mientras que en los otros cuatro pasos de reacción se obtuvieron rendimientos que oscilaron entre el 88 % y el 100 %. Los productos finales obtenidos presentaron un rendimiento promedio de 93 %.
- Los altos rendimientos obtenidos en la síntesis de los *N*-arilsulfonilindazoletanoles sumado a la simpleza del método de síntesis y a su tolerancia hacia distintos grupos funcionales, podrían permitir la síntesis de una amplia gama de nuevos compuestos finales, los cuales representarían un gran aporte tanto a la química del núcleo indazol como a la generación de nuevos ligandos antagonistas del receptor 5-HT₆

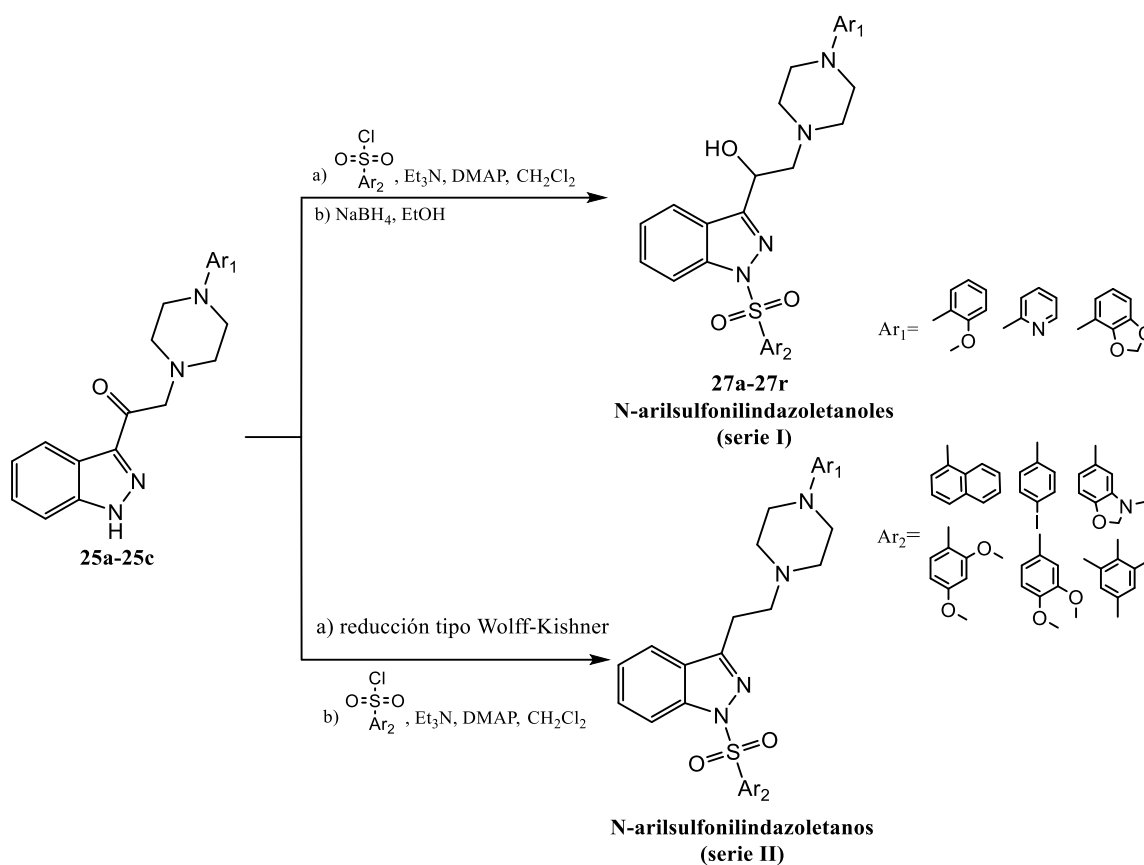
4.2 Perspectivas

4.2.1 Síntesis de la serie II: *N*-arilsulfonilindazoletanos

Los resultados obtenidos en el desarrollo de la ruta sintética para la obtención de *N*-arilsulfonilindazoletanos (**serie I**), permite plantear una ruta sintética para la preparación de los *N*-arilsulfonilindazoletanos (**serie II**) a partir de los intermediarios cetónicos **25a-25c**, los cuales fueron sintetizados en cinco pasos de reacción con altos rendimientos.

Estos intermediarios, serían sometidos a una reducción tipo Wolff-Kishner utilizando derivados de hidrazina^{215,216} para pasar directamente de un grupo carbonilo cetónico a un átomo de carbono saturado. Las moléculas intermediarias obtenidas serían finalmente protegidas utilizando el sistema básico DMAP/Et₃N descrito en la sección **3.7.6** y **3.7.7**, tras lo cual no se esperaría ningún tipo de reacción de fragmentación debido a la ausencia de la función carbonílica en el producto obtenido.

La ruta sintética propuesta para la síntesis de la **serie II** presenta la ventaja de tener los intermediarios **25a-25c** comunes con la ruta sintética desarrollada para los productos de la **serie I**, pudiendo de esta forma **25a-25c** diverger en la obtención de ambas familias de compuestos finales: *N*-arilsulfonilindazoletanoles y *N*-arilsulfonilindazoletanos (Esquema 55).



Esquema 55. Ruta sintética propuesta para las series **I** y **II** a partir de los intermediarios **25a-25c**.

4.2.2 Evaluación biológica de los compuestos finales obtenidos

Se espera que, en un futuro cercano, los compuestos finales sintetizados en esta investigación sean sometidos a diferentes ensayos de evaluación biológica, con el fin de conocer su afinidad por el receptor 5-HT₆ así como también su perfil con respecto a este receptor.

Estos estudios permitirían construir un modelo 3D-QSAR que relacione la estructura con la actividad de los compuestos, pudiendo de esta forma realizar modificaciones específicas en el farmacóforo utilizado con el fin de obtener

sustanciales mejoras en la actividad de los compuestos, junto con una optimización de sus propiedades farmacocinéticas.

Bibliografía

1. Schmidt, A., Beutler, A., & Snovydyovych, B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008** (24), 4073-4095.
2. Nakhai, A., & Bergman, J. *Tetrahedron*, **2009**, 65(11), 2298–2306.
3. Slade, D. J., Pelz, N. F., Bodnar, W., Lampe, J. W., & Watson, P. S. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(16), 6331-6334.
4. G. Vera Namuncura (**2014**). Estudio de síntesis para la obtención de *N*-(4-arilpiperazin-1-il)oxoetil)-1*H*-indazoles como potenciales antagonistas 5-HT₆. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
5. de Sa, A., Fernando, R., Barreiro, E. J., Fraga, M., & Alberto, C. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2009**, 9(7), 782-793.
6. Bhattacharya, S., & Chaudhuri, P. *Curr. Med. Chem.*, **2008**, 15(18), 1762-1777.
7. Snyder, H. R.; Thompson, C. B.; Hinman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2009-2012.
8. Buchi, G.; Lee, G. C. M.; Yang, D.; Tannenbaum, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4115-4119.
9. Crestey, F.; Stiebing, S.; Legay, R.; Collot, V.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 419-428.
10. J. da Silva, S. Garden and A. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 3, 273-324.
11. L. Crocetti, M. Giovannoni, I. Schepetkin, M. Quinn, A. Khlebnikov, A. Cilibrizzi, V. Dal Piaz, A. Graziano, C. Vergelli, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 4460-4472.
12. Rapenne, G. *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, 362, 4276-4283.

13. Kovach, E. G.; Barnes, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1176-1178.
14. Schumann, P.; Collot, V.; Hommet, Y.; Gsell, W.; Dauphin, F.; Sopkova, J.; MacKenzie, E.; Duval, D.; Boulouard, M.; Rault, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1153-1156.
15. Boulouard, M.; Schumann-Bard, P.; Butt-Gueulle, S.; Lohou, E.; Stiebing, S.; Collot, V.; Rault, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 3177-3180.
16. Lukin, K.; Hsu, M. C.; Fernando, D.; Leanna, M. R. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8166-8172.
17. Gaikwad, D. D.; Abed, S.; Pawar, R. P. *Int. J. ChemTech. Res.*, **2009**, 1, 442-445.
18. Inamoto, K.; Katsuno, M.; Yoshino, T.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2695-2711.
19. Lebedev, A. Y.; Khartulyari, A. S.; Voskoboynikov, A. Z. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 596-602.
20. Chevalier, A.; Ouahrouch, A.; Arnaud, A.; Gallavardin, T.; Franck, X. *RSC Adv.*, **2018**, 8, 13121.
21. Catalan, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Laynez, J.; Menendez, M.; Anvia, F.; Quian, J. H.; Taagepera, M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4105-4111.
22. Campetella, S.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3184-3188.
23. Hunt, K. W.; Moreno, D. A.; Suiter, N.; Clark, C. T.; Kim, G. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5054-5057.
24. Teixeira, F. C.; Ramos, H.; Antunes, I. F.; Curto, M. J. M.; Duarte, M. T.; Bento, I. *Molecules*, **2006**, 11, 867-889.
25. Deagostino, A.; Prandi, C.; Zavattaro, C. Venturello, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1318-1323.
26. Chang, J. W. W.; Xu, X.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 245-248.
27. 16. Miyaura, N., & Suzuki, A. *Chem. Rev.*; **1995**, 95(7), 2457-2483.

28. 17. Collot, V., Bovy, P. R., & Rault, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(47), 9053-9057.
29. Collot, V., Varlet, D., & Rault, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(22), 4363-4366.
30. Collot, V., Dallemagne, P., Bovy, P. R., & Rault, S. *Tetrahedron*, **1999**, 55(22), 6917-6922.
31. 20. Arnautu, A., Collot, V., Ros, J. C., Alayrac, C., Witulski, B., & Rault, S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43(15), 2695-2697.
32. Gordon, D. W. (1998). An improved synthesis of YC-1. *Synlett.*, **1998**(10), 1065-1066.
33. Salovich, J. M., Lindsley, C. W., & Hopkins, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51(29), 3796-3799.
34. Friis S.D., Skrydstrup T., Buchwald S.L. *Org. Lett.*, **2014**, 4296–4299.
35. Roy S., Roy S., Gribble G.W. In *Metalation of Azoles and Related Five-Membered Ring Heterocycles*, Vol. 29 (Eds, Gribble G.W.), Springer Berlin Heidelberg, New York, **2012**, 231-236.
36. Bunnell A., O"Yang C., Petrica A., Soth M.J. *Synth. Comm.*, **2006**, 285–293.
37. Casey M.L., Kemp D.S., Paul K.G., Cox D.D. *J. Org. Chem.*, **1973**, 2294–2301.
38. Luo G., Chen L., Dubowchik G. *J. Org. Chem.*, **2006**, 5392–5395.
39. Knochel P., Dohle W., Gommermann N., Kneisel F.F., Kopp F., Korn T., Sapountzis I., Vu V.A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 4302–4320.
40. Unsinn, A., Knochel, P., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 2680.
41. Lam, B. V., Berhault, Y., Stiebing, S., Fossey, C., Cailly, T., Collot, V., & Fabis, F. *Chem. Eur. J.*, **2016**, & 22, 1 – 8.
42. Bao Vy Lam (**2015**), Synthèse de ligands iodés en série indazole: application en imagerie TEMP des récepteurs 5-HT4 centraux. Université de Caen Basse-Normandie, Caen France.

43. Cottyn, B.; Acher, F.; Ramassamy, B.; Alvey, L.; Lepoivre, M.; Frapart, Y.; Stuehr, D.; Mansuy, D.; Boucher, J.-L.; Vichard, D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 5962-5973.
44. Élodie L. (**2010**), Conception, Synthèse et Évaluation pharmacologique d'une nouvelle chimiothèque d'indazoles diversement fonctionnalisés à potentialités thérapeutiques. Université de Caen Basse-Normandie, Caen France.
45. Sanger, G. J.; Nelson, D. R. *Eur. J. Pharmacol.*, **1989**, *159*, 113-124.
46. Abdelsayed, G. G. *Exp. Hematol.*, **2007**, *35*, 34-36.
47. Tuca, A. *Cancer Manag. Res.*, **2010**, *2*, 1-12.
48. Palazzo, G.; Corsi, G.; Baiocchi, L.; Silvestrini, B. *J. Med. Chem.*, **1966**, *9*, 38-41.
49. Lalla, R. V.; Schubert, M. M.; Bensadoun, R.-J.; Keefe, D. *Support Care Cancer*, **2006**, *14*, 558-565.
50. Kaltenbach III, R. F.; Patel, M.; Waltermire, R. E.; Harris, G. D.; Stone, B. R. P.; Klabe, R. M.; Garber, S.; Bacheler, L. T.; Cordova, B. C.; Logue, K.; Wright, M. R.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 605-608.
51. Kaltenbach III, R. F.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 2259-2262.
52. Jones, L. H.; Allan, G.; Barba, O.; Burt, C.; Corbau, R.; Dupont, T.; Knochel, T.; Irving, S.; Middleton, D. S.; Mowbray, C. E.; Perros, M.; Ringrose, H.; Swain, N. A.; Webster, R.; Westby, M.; Phillips, C. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1219-1223.

53. Rodriguez, J.; Gerpe, A.; Aguirre, G.; Kemmerling, U.; Piro, O. E.; Aran, V. J.; Maya, J. D.; Olea-Azar, C.; Gonzalez, M.; Cerecetto, H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 1545-1553.
54. Gerpe, A.; Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M.; Olea-Azar, C.; Rigol, C.; Maya, J. D.; Morello, A.; Piro, O. E.; Aran, V. J.; Azqueta, A.; Lopez de Cerain, A.; Monge, A.; Rojas, M. A.; Yaluff, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *14*, 3467-3480.
55. Park, J. S.; Yu, K. A.; Kang, T. H.; Kima, S.; Suh, Y.-G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3486-3490.
56. Lebouvier, N.; Pagniez, F.; Duflos, M.; Le Pape, P.; Min Na, Y.; Le Baut, G.; Le Borgne, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3686-3689.
57. Raffa, D.; Maggio, B.; Cascioferro, S.; Raimondi, M. V.; Schillaci, D.; Gallo, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Meneghetti, F.; Bombieri, G.; Di Cristina, A.; Pipitone, R. M.; Grimaudo, S.; Tolomeo, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 165-178
58. Pagano, M. A.; Bain, J.; Kazimierczuk, Z.; Sarno, S.; Ruzzene, M.; Di Maira, G.; Elliott, M.; Orzeszko, A.; Cozza, G.; Meggio, F.; Pinna, L. A. *Biochem. J.*, **2008**, *415*, 353-365.
59. Lee, J.; Choi, H.; Kim, K.-H.; Jeong, S.; Park, J.-W.; Baek, C.-S.; Lee, S.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2292-2295.
60. Zhu, G.-D.; Gandhi, V. B.; Gong, J.; Thomas, S.; Woods, K. W.; Song, X.; Li, T.; Diebold, R. B.; Luo, Y.; Liu, X.; Guan, R.; Klinghofer, V.; Johnson, E. F.; Bouska, J.; Olson, A.; Marsh, K. C.; Stoll, V. S.; Mamo, M.; Polakowski, J.; Campbell, T. J.; Martin, R. L.; Gintant, G. A.; Penning, T. D.; Li, Q.; Rosenberg, S. H.; Giranda, V. L. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 2990-3003.
61. Stocks, M. J.; Barber, S.; Ford, R.; Leroux, F.; St-Gallay, S.; Teague, S.; Xue, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3459-3462.

62. Antonysamy, S.; Hirst, G.; Park, F.; Sprengeler, P.; Stappenbeck, F.; Steensma, R.; Wilson, M.; Wong, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 279-282.
63. McBride, C. M.; Renhowe, P. A.; Gesner, T. G.; Jansen, J. M.; Lin, J.; Ma, S.; Zhou, Y.; Shafer, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3789-3792.
64. Bouissane, L.; El Kazzouli, S.; Leonce, S.; Pfeiffer, B.; Rakib, E. M.; Khouili, M.; Guillaumet, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *14*, 1078-1088.
65. Yakaiah, T.; Lingaiah, B. P. V.; Narsaiah, B.; Shireesha, B.; Ashok Kumar, B.; Gururaj, S.; Parthasarathy, T.; Sridhar, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3445-3453.
66. Scarpelli, R.; Boueres, J. K.; Cerretani, M.; Ferrigno, F.; Ontoria, J. M.; Rowley, M.; Schultz-Fademrecht, C.; Toniatti, C.; Jones, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 488-492.
67. McBride, C. M.; Renhowe, P. A.; Heise, C.; Jansen, J. M.; Lapointe, G.; Ma, S.; Pineda, R.; Vora, J.; Wiesmann, M.; Shafer, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3595-3599.
68. Bauer, D.; Whittington, D. A.; Coxon, A.; Bready, J.; Harriman, S. P.; Patel, V. F.; Polverino, A.; Harmange, J.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 4844-4848.
69. Giorgioni, G.; Ruggieri, S.; Di Stefano, A.; Sozio, P.; Cinque, B.; Di Marzio, L.; Santoni, G.; Claudi, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2445-2450.
70. Prabhakara, S.; Kalia, V. K. *Indian J. Med. Res.*, **2008**, *128*, 140-148.
71. Bamborough, P.; Angell, R. M.; Bhamra, I.; Brown, D.; Bull, J.; Christopher, J. A.; Cooper, A. W. J.; Fazal, L.H.; Giordano, I.; Hind, L.; Patel, V. K.; Ranshaw, L. E.; Sims, M. J.; Skone, P. A.; Smith, K. J.; Vickerstaff, E.; Washington, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4363-4368.

72. Vasudevan, A.; Souers, A. J.; Freeman, J. C.; Verzal, M. K.; Gao, J.; Mulhern, M. M.; Wodka, D.; Lynch, J.K.; Engstrom, K. M.; Wagaw, S. H.; Brodjian, S.; Dayton, B.; Falls, D. H.; Bush, E.; Brune, M.; Shapiro, R. D.; Marsh, K. C.; Hernandez, L. E.; Collins, C. A.; Kym, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5293-5297.
73. Clutterbuck, L. A.; Posada, C. G.; Visintin, C.; Riddall, D. R.; Lancaster, B.; Gane, P. J.; Garthwaite, J.; Selwood, D. L. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 2694-2707.
74. Lee, Y.-K.; Parks, D. J.; Lu, T.; Thieu, T. V.; Markotan, T.; Pan, W.; McComsey, D. F.; Milkiewicz, K. L.; Crysler, C. S.; Ninan, N.; Abad, M. C.; Giardino, E. C.; Maryanoff, B.E.; Damiano, B. P.; Player, M. R. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 282-297.
75. Tash, J. S.; Attardi, B.; Hild, S. A.; Chakrasali, R.; Jakkaraj, S. R.; Georg, G. I. *Biol. Reprod.*, **2008**, *78*, 1127-1138.
76. Pithadia, A. B., Jain, S. M., *J. Clin. Med. Res.*, **2009**, *1*(2), 72-80.
77. Marazziti, D., Baroni, S., Borsini, F., Picchetti, M., Vatteroni, E., Falashi, V. and Catena-Dell'Oso, M. *Curr. Med. Chem.*, **2013**, *20*, **371-377**.
78. Glennon, R. A., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2795-2812.
79. Kohen, R., Metcalf, M.A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J.E., Meltzer, H.Y., Sibley, D.R., Roth, B.L., and Hamblin, M.W., *J. Neurochem.*, **1996**, *66*, 47-56.
80. Kim, H.J; Doddareddy, M.R; Choo, H; Cho, Y.S; No, K.T; Park W. and Pae, A.N; *J. Chem. Inf. Model.*, **2008**, *48*, 197-206.
81. Hirst, W.D; Abrahamsen, D; Blaney, F. E; Calver, A. R; Aloj, L; Price, G. W and Medhurst, A. D; *Mol. Pharmacol.*, **2003**, *64*, 1295-1308.

82. Holenz, J; Pauwels, P. J; Diaz, J. L; Merce, R; Codony, X. and Buschmann, H; *Drug Discov. Today*, **2006**, *11*, 283-299.
83. P. Seeman, M. Chau-Wong, J. Tedesco, K. Wong, *PNAS*, **1975**, *72*(11): 4376–4380.
84. Unsworth, C. D. and Molinoff, P. B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, *269*, 246.
85. Bourson, A; Borroni, E; Austin, R. H; Monsma, F. J. and Sleight, A. J; *J Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995**, *274*, 173-180.
86. Woolley, M; Bentley, J; Sleight, A; Marsden, C. and Fone, K; *Neuropharmacology*, **2001**, *41*, 210-219.
87. Glennon, R. A; Siripurapu, U; Roth, B. L; Kolanos, R; Bondarev, M.L; Sikazwe, D; Lee, M. and Dukat, M; *Curr. Top. Med. Chem.*, **2010**, *10*, 579-595.
88. Heal, D; Smith, S; Fisas, A; Codony, X. and Buschmann, H; *Pharmacol. Ther.*, **2008**, *117*, 207-231.
89. Nirogi, R. V. S; Deshpande, A. D; Kambhampati, R; Badange, R. K; Kota, L; Daulatabad, A. V; Shinde, A. K; Ahmad, I; Kandikere, V. and Jayarajan, P; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *21*(1), 346–349.
90. Liu, K.G. and Rabichaud, A. J. Lundbeck Research, *Inter. Rev. Neurobiol.*, **2010**, *94*, 1-34.
91. Schechter, L.E; Lin, Q; Smith, D. L; Zhang, G; Shan, Q; Platt, B; Brandt, M. R; Dawson, L. A; Cole, D; Bernotas, R; Robichaud, A; Rosenzweig-Lipson, S; Beyer, C. E; *Neuropsychopharmacology*, **2008**, *33*, 1323-1335.
92. Mokhad, A. H; Bowman, B. A.; Ford, E. S; Vinicor, F; Marks, J. S.; Koplan, J. P; *J. Am. Med. Assoc.*, **2001**, *286*, 1195-1200.
93. Popkin, B. and Gordon-Larsen, P; *Int. J. Obes.*, **2004**, *28*, S2–S9.

94. <http://www.ego-chile.cl/>. 13-08-2018
95. http://www.redsalud.gov.cl/temas_salud/proteccion/promocion2.html 13-08-2018
96. <http://www.who.int/bmi/index.jsp>. 13-08-2018
97. <http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/en/index.html>. 13-08-2018
98. Nichols, D. E and Nichols, C. D; *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1614-1641.
99. Lam, D. D; Garfield, A.S; Marston, O. J; Shaw, J; Heisler, L. K; *Pharmacol. Biochem. Be.*, **2010**, 97, 84-81.
100. Halford, J. C; Wanninayake, S. C; Blundell, J. E; *Pharmacol. Biochem. Be.*, **1998**, 61, 159-168.
101. King, M. V; Marsden, C. A. and Fone, K. C; *Trends Pharmacol. Sci.*, **2008**, 29, 9.
102. Meneses, A; Pérez-García, G; Ponce-López, T. and Catillo, C; *Int. Rev. Neurobiol.*, **2011**, Vol 96, 27-47.
103. Wolley, M. L; Marsden, C. A. and Fone, K. C; *Current Drugs Targets CNS Neurol. Disord.*, **2004**, 3, 59-79.
104. Da Silva Costa-Aze, V; Quiedeville, A; Boulouard, M; Dauphin, F; *Psychopharmacology*, **2012**, 222(1):99-115.
105. Ennaceur, A. and Delacour, J; *Behav. Brain Res.*, **1988**, 31, 47-59.
106. López-Rodríguez, M. L; Benhamú, B; de la Fuente, T; Sanz, A; Pardo, L. and Campillo, M; *J. Med. Chem*, **2005**, 48, 4216-4219.
107. D. Karila, et al; *J. Med. Chem*, **2015**, 58(20): 7901-7912.

108. Cherezov, V.; Rosenbaum, D. M; Hanson, M. A.; Rasmussen, S. G; Thian, F. S; Kobilka, T. S; Choi, H. J; Kuhn, P; Weis, W.I; Kobilka, B. K. and Stevens, R. C; *Science*, **2007**, 318, 1258-1265.
109. Ali, A. *Mol. Med. Today*, **1995**, 1(6), 270–277.
110. M. McGann, *J. Chem. Inf. Model.*, **2011**.
111. Hebel Silva Dan (**2011**). Diseño y síntesis de N-(arilsulfonil)3-(2-(4-arilpiperazinil-1-il) oxoetil)-1*H*-indoles como potenciales antagonistas 5-HT₆. Tesis (Químico Farmacéutico). Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.
112. Vera, G., Lagos, C., Almendras, S., Hebel, D., Flores, F., Valle-Corvalán, G., Recabarren-Gajardo, G; *Molecules*, **2016**, 21(8), 1070.
113. Wiederstein, M.; Sippl, M.J. *Nucleic Acids Res.*, **2007**, 35, W407–W410.
114. Hazlet, S., Dornfeld, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 10,1781-1782.
115. Chandrappa, S., Vinaya, K., Ramakrishnappa, T., & Rangappa, K. S. *Synlett.*, **2010**, (20), 3019-3022.
- 116 Zhao, C. J., Xue, D., Jia, Z. H., Wang, C., & Xiao, J. *Synlett.*, **2014**, 25(11), 1577-1584.
117. Sandmeyer, T; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17(2), 1633-1635.
118. Amira, A., K'tir, H., Berredjem, M., & Aouf, N. E. *Monatsh. Chem.*, **2014**, 145(3), 509-515.
119. Denmark, S. E., & Butler, C. R. *ChemComm*. **2009**, (1), 20-33.
120. Lane. B. S.; Vogt. M.; DeRose. V. J.; Burgess. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11946-11954.
121. Azizi, N., & Saidi, M. R; *Org. Lett.*, **2005**, 7(17), 3649-3651.

122. Vera. G.; Diethelm. B.; Recabarren-Gajardo. G.; Terraza. C.A Mild, Facile and Efficient Protocol for N-indazole protection. (Manuscrito en preparación)
123. Mella, J., Villegas, F., Morales-Verdejo, C., Lagos, C. F., & Recabarren-Gajardo, G. *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1139, 362–370.
124. Clay, J. M., & Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(16), 5766-5767.
125. Morita, J. I., Nakatsuji, H., Misaki, T., & Tanabe, Y. *Green Chemistry*, **2005**, 7(10), 711-715.
126. Russell, M. G., Baker, R. J., Barden, L., Beer, M. S., Bristow, L., Broughton, H. B., Castro, J. L. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44(23), 3881-3895.
127. Krasovskiy A., Knochel P. *Synthesis*, **2006**, 0890–0891.
128. Rohbogner C.J., Wagner A.J., Clososki G.C., Knochel P. *Org. Synth.*, **2009**, 374–384.
129. Chai, C; Armarego, W.L.F. **2003**, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th edition, London England, Elsevier, p.333.
130. Bocchi, V. and Palla, G. *Synthesis-Stuttgart*, **1982**, 1096-1097.
131. Rinivasan, N., Yurek-George, A., & Ganesan, A. *Mol. Divers.*, **2005**, 9(4), 291–293.
132. El Kazzouli, S., Koubachi, J., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., & Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47(48), 8575–8577.
133. Denmark, S. E., & Butler, C. R. *ChemComm*, **2009** (1), 20-33.
134. Bavelloni A, Piazzzi M, Raffini M, Faenza I, Blalock WL. Prohibitin 2: At a communications crossroads. *IUBMB Life*. **2015**, 67(4):239-54.
135. Izawa, S; Ozeki, J; Tanaka, T; Nakanishi, A. U.S patent 501,450, **1974**.
136. Igeta, H; Arai, H; Hasegawa, H. and Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, 23, 2791-2797.

137. Hasegawa, H; Arai, H; and Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 192-195.
138. Tsuchiya, T. and Kurita, J. *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 1890-1895.
139. Dellerba, C; Novi, M; G. Petrillo and C. Tavani, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3529-3536.
140. Vera, G; Diethelm, B; Terraza, C.A; Recabarren-Gajardo, G. *Molecules*, **2018**, 23, 2051.
141. Hibbert, H; Burt, P. *Org. Synth.*, **1941**, Collective Volume, **1**, p. 494
142. Gu, Q; Han, D; Shi, L; Sun, Q. *J. Nat. Gas Chem.*, **2012**, 21(4), 452-458.
143. Katsuki, T; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974.
144. Kaur, N; Kishore, D. *Synth. Commun.*, **2014**, 44:6, 721-747
145. Swern, D. *Chem. Rev.*, **1949**, 45 (1), pp 1–68.
146. Hussain, H., Al-Harrasi, A., Green, I. R., Ahmed, I., Abbas, G., & Rehman, N., *ChemInform.*, **2014**, 45(31), 12882–12917.
147. Fringelli, F., Germani, R., Pizzo, F., Savelli, G., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(11), 1427-1428.
148. Wheland, G. **1949**. Advanced Organic Chemistry. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons. 871 p.
149. Strukul, G., Ed. Catalytic Oxidation with Hydrogen Peroxide as Oxidant; Kluwer: Dordrecht, Netherlands, **1992**.
150. Venturello, C.; Abneri, M.; Ricci, M. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3831.
151. Reynaud, J.; Battioni, P.; Bartoli, J.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc.*, **1985**, 888.
152. Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2034.

153. Heggs, R. P.; Ganem, B. J. *Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2484.
154. Payne, G.; Deming, P.; Williams, P. J. *Org. Chem.*, **1961**, 26, 659.
155. Majetich, G., Hicks, R., Sun, G., McGill, P. J. *Org. Chem.*, **1998**, 63(8), 2564–2573.
156. Moretti, R. A., Du Bois, J., Stack, T. D. P. *Organic Lett.*, **2016**, 18(11), 2528–2531.
157. Davies, A. G. *Appl. Organomet. Chem.*, **2001**, 16(1), 65–65.
158. Dong, J. J., Saisaha, P., Meinds, T. G., Alsters, P. L., Ijpeij, E. G., van Summeren, R. P., Browne, W. R. *ACS Catal.*, **2012**, 2(6), 1087–1096.
159. Walsh, S. P., Shahripour, A., Tang, H., Teumelsan, N., Frie, J., Zhu, Y., Pasternak, A. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2015**, 6(7), 747–752.
160. Kumar, K., Michalik, D., Garcia Castro, I., Tillack, A., Zapf, A., Arlt, M., Beller, M. *Chem.: Eur. J.*, **2004**, 10(3), 746–757.
161. Seijas, J. A., Vázquez-Tato, M. P., Entenza, C., M. Martínez, M., Ònega, M. G., & Veiga, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(28), 5073–5076.
162. Germain, S., Lecoq, M., Schulz, E., & Hannedouche, J. *Chem. Cat. Chem.*, **2017**, 9(10), 1749–1753.
163. Epstein, W.W; Sweat, F. W. *Chem. Rev.*, **1967**, 67.247.
164. Omura, K., & Swern, D., *Tetrahedron*, **1978**, 34(11), 1651–1660.
165. Richardson, R. D., Zayed, J. M., Altermann, S., Smith, D., & Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(34), 6529–6532.
166. Tohma, H., Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346(23), 111–124.
177. Tebben, L., Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50(22), 5034–5068.

168. Tilley, L. J.; Bobbitt, J. M.; Murray, S. A.; Camire, C. E.; Eddy, N. A. *Synthesis* **2013**, 45, 326–329.
169. 4. De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6974–6977.
170. Angelin, M; Hermansson, M; Dong, H; Ramström, O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4323-4326.
171. Ambreen, N., Kumar, R., & Wirth, T. *J. Org. Chem.*, **2013**. 9, 1437–1442.
172. E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 2647-2650.
173. Glaros, G. *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55(6), 410.
174. Hunsen, M. *Synthesis*, **2005**, 2487-2490.
175. Marcotullio, M. C; Campagna, V; Sternativo, S; Costantino, F; Curini, M. *Synthesis*, **2006**, 2760-2766.
176. Yan, J; Li, J; Cheng, D. *Synlett.*, **2007**, 2501-2504.
177. Smith, M. B.; March, J. (**2007**), *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (6th ed.), New York: Wiley-Interscience, ISBN 978-0-471-72091-1
178. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 4005-4037
179. Lewis, Gilbert Newton (**1923**). *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*. New York, New York, U.S.A.: Chemical Catalog Company. p. 142.
180. Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307-4366
181. Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72(21), 7817-7831
182. Diethelm, B., Lagos, C., Recabarren-Gajardo G. *Molbank*, **2018**(2), M992.
183. Corma, A., Garcia, H., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307-4365.
184. Bratsch, S. G. *J. Phys. Chem. Ref. Data* Vuelo. **1989**, 18, pp. 1-21.

185. McMurry, John E. (1992), Organic Chemistry (3rd ed.), Belmont: Wadsworth, ISBN 0-534-16218-5.
186. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22: 3815.
- 187 Qu, B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71: 7117.
188. Liu, W., Li, H., Qin, H., Zhao, W., Zhou, C., Jiang, S., Yang, C. *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2017**, 33(2), 213-220.
189. Adler, M.; Baeurle, S.; Bryant, J.; Cheng, M.; Chou, Y, L.; Hrvatin, P.; Khim, S, K.; Kochanny, M.; Lee, W. (2008). *German patent no.* WO 2008/071451 A1
190. Zahler, R.; Tang, X. (2016). *US patent no.* WO 2016007837
191. Yin, J. "Improved Synthesis of Lonidamine." *Jingxi Huagong* 31.1 (2014): 72. Web.
192. Meng, t.; Yuafang, k.; Bingjie, C. (2017). *Chinesse patent no.* CN 201510345123.
193. Bing, H.; Fengyuan, Y.; Lan, G. (2015). *Chinesse patent no.* CN104370888
-
194. Tang, M., Kong, Y., Chu, B., Feng, D. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358(6), 926-939.
195. Surya, D.; Sridar, P.; Marshall, P. (2019). *US patent no.* WO 2019040463.
196. Zhang, L., Li, W., Xiao, T., Song, Z., Csuk, R., Li, S. *J. Agric. Food Chem.*, **2018**, 66(34), 8957-8965.
197. Xiao, H., Li, X.-B., Qin, G.-F., Xia, Y., Zhou, G. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2015**, 13(5), 793-802.

198. Furlotti, G., Alisi, M. A., Cazzolla, N., Ceccacci, F., Garrone, B., Gasperi, T., Vitello M. *Chem. Med. Chem.*, **2018**, 13(15), 1597-1607.
199. www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/39391
200. Han, K.-J., Kim, M. *Lett. Org. Chem.*, **2007**, 4(1), 20-22.
201. Armstrong, A., Li, W. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. **2007**, "N,N'-Carbonyldiimidazole".
202. John D. Robert and Marjorie C. Caserio (**1977**) *Basic Principles of Organic Chemistry, second edition*. W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA. ISBN 0-8053-8329-8.
203. Peretti, D.; Evanno, Y.; Machnik, D.; Rakotoarisoa, N. (**2009**). *French patent no.* WO2009144392.
204. Zahler, R.; Tang, X. (**2016**). *US patent no.* WO 2016007837
205. Pravst, I., Zupan, M., Stavber, S. *Tetrahedron*, **2008**, 64(22), 5191-5199.
206. Jain, R.; Trehan, S.; Das, J.; Nanda, G.; Thungathurthi, S.; Singh, N.; Sharma, S. (2013). *Indian patent no.* WO 2013038429
207. Lauchli, L., Shea, K., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 23, 5287-89.
208. Xu, S., Held, I., Kempf, B., Mayr, H., Steglich, W., Zipse, H. *Chem.: Eur. J.*, **2005**, 11(16), 4751-4757.
209. Pivey, A. C., Arseniyadis, S. *Angew. Chem.*, **2004**, 43(41), 5436-5441.
210. Myers, A. G., Barbay, J. K. *Org. Lett.*, **2001** 3(3), 425-428.
211. Peet, N. P.; Burkhart, J. P.; Angelastro, M. R.; Giroux, E. L.; Mehdi, S.; Bey, P.; Kolb, M. K.; Neises, B.; Schirlin, D. *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 394-407.
212. Be'gue', J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Sdassi, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1879-1882.
213. Ganley, J. M., Yeung, C. S. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82(24), 13557-13562.

214. Zhou, Y., Song, Q. *Org. Chem. Front.*, **2018**, 5(22), 3245-3249
215. Furrow, M. E., Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5436-5445.
216. Cranwell, P. B., Russell, A. T., Smith, C. D. *Synlett.*, **2016**, 27, 131-135.

4.3 Anexos

4.3.1 Espectros de ^1H NMR

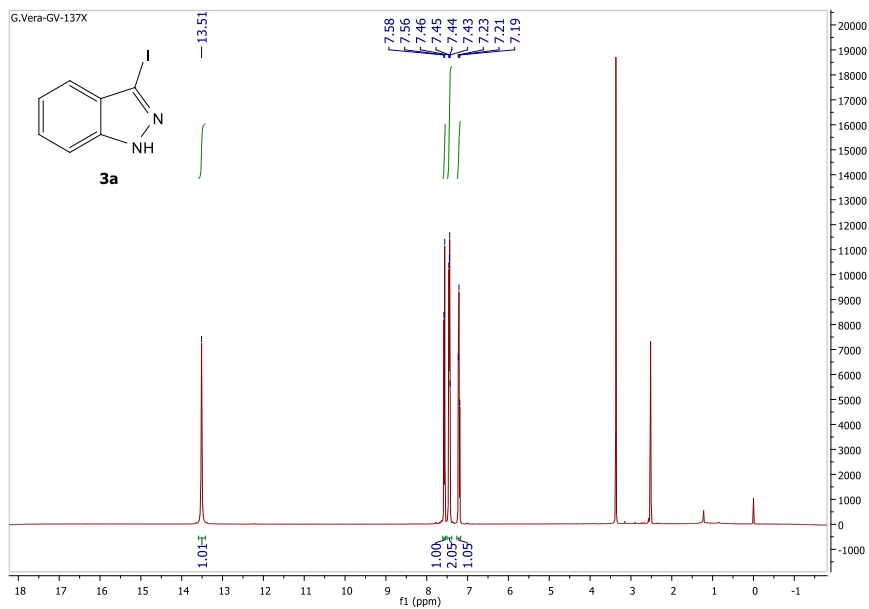


Figura 63. Espectro RMN ^1H de 3-iodo-1H-indazol (**3a**) en DMSO- d_6 .

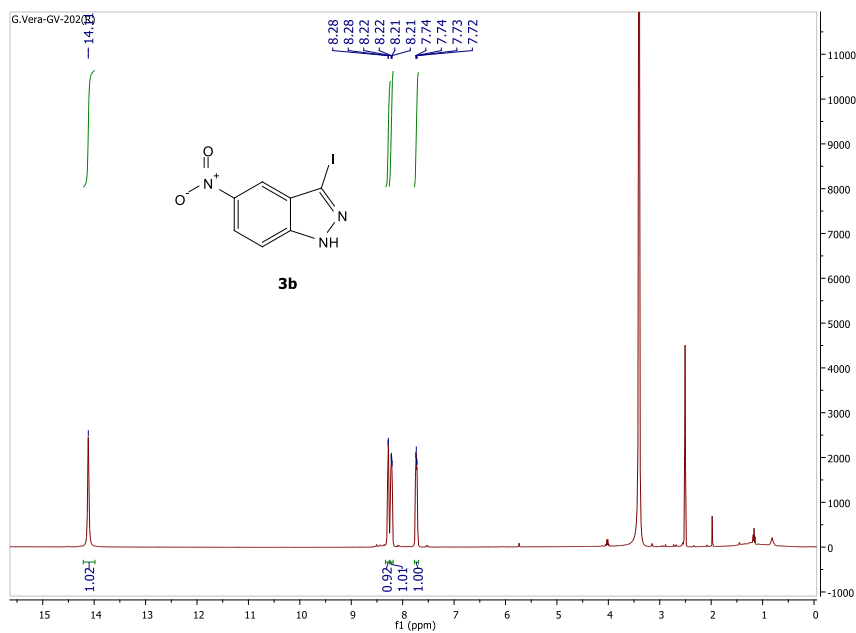


Figura 64. Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-nitro-1H-indazol (**3b**) en DMSO- d_6

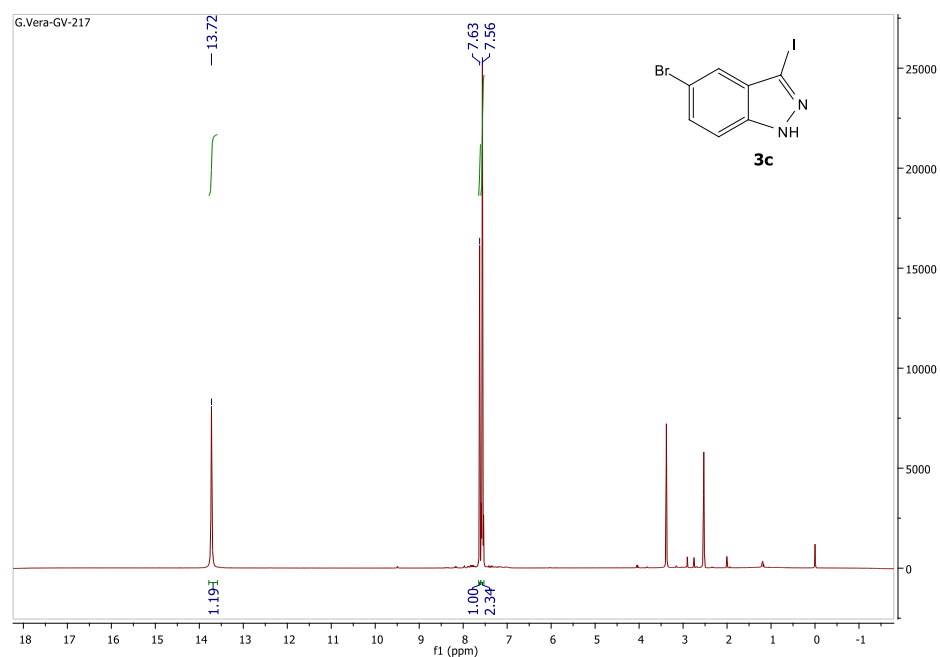


Figura 65. Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-bromo-1H-indazol (**3c**) en DMSO- d_6

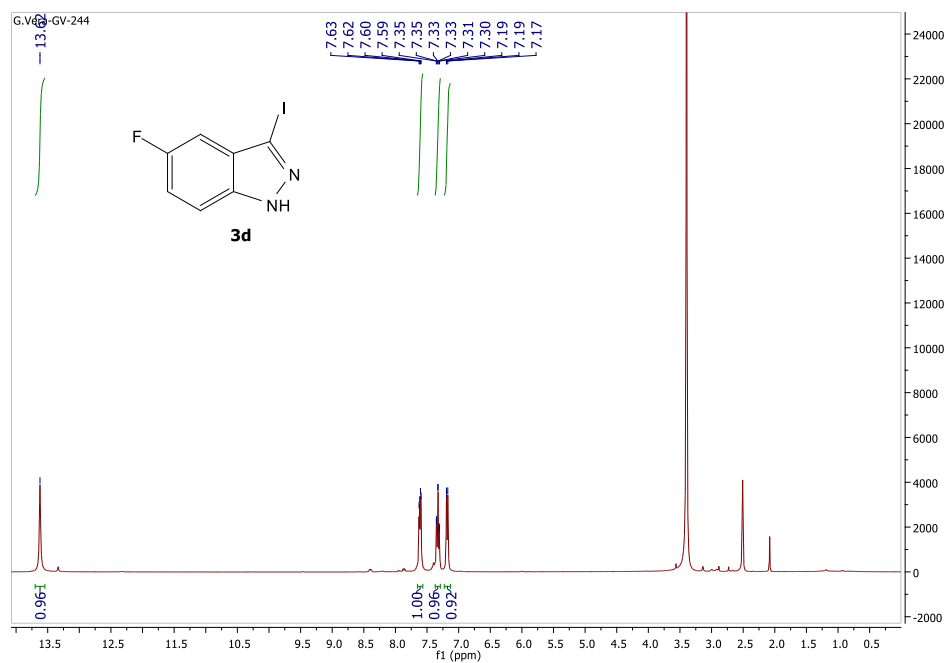


Figura 66. Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-flúor-1H-indazol (**3d**) en DMSO- d_6 .

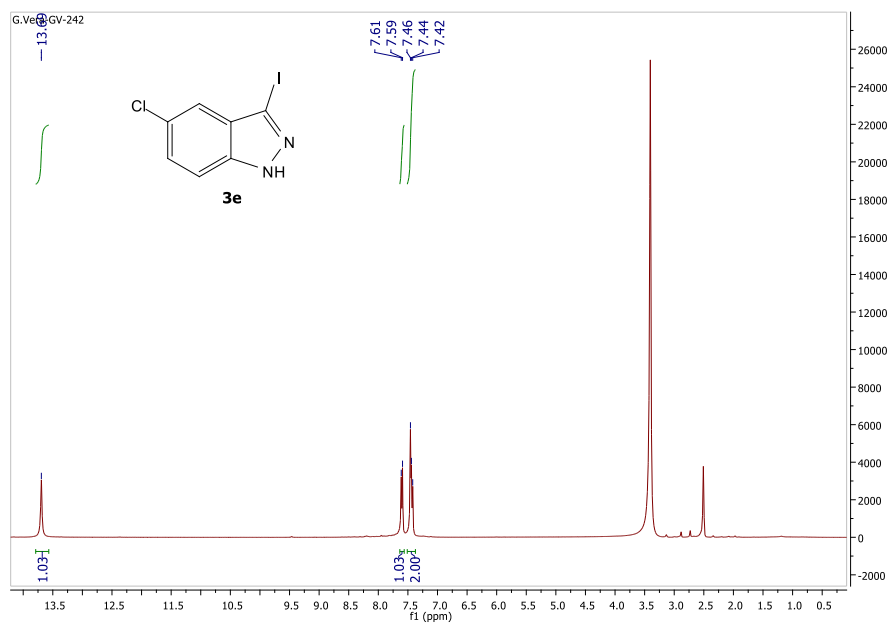


Figura 67. Espectro RMN ¹H de 3-iodo-5-cloro-1*H*-indazol (**3e**) en DMSO-d₆.

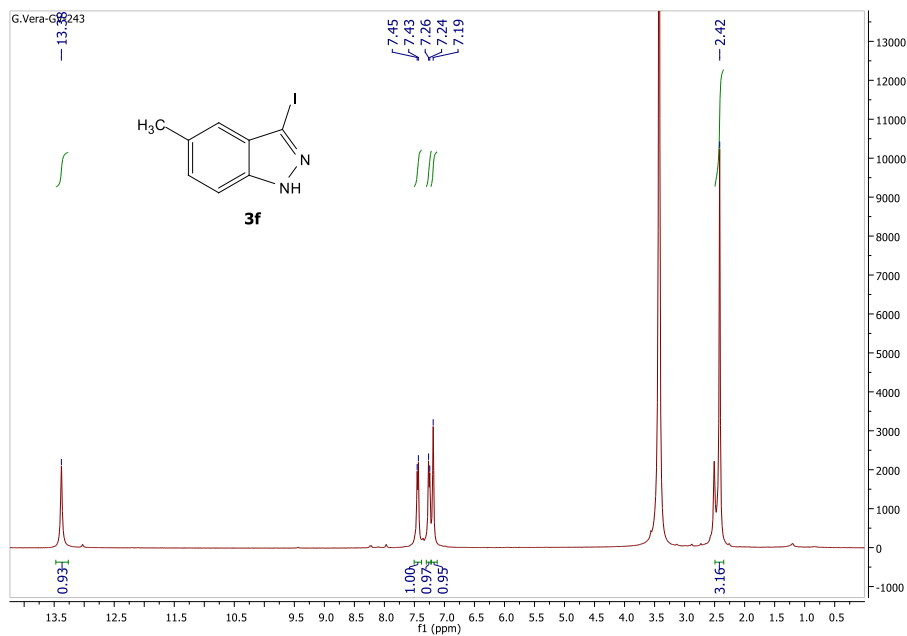


Figura 68. Espectro RMN ¹H de 3-iodo- 5-metil-1*H*-indazol (**3f**) en DMSO-d₆.

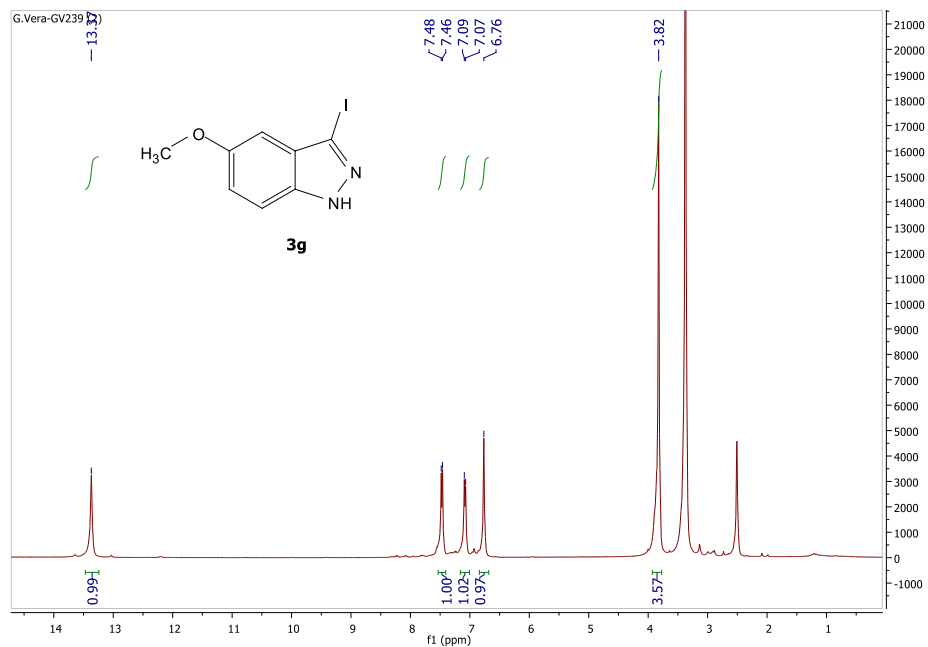


Figura 69. Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-metoxi-1*H*-indazol (**3g**) en DMSO- d_6 .

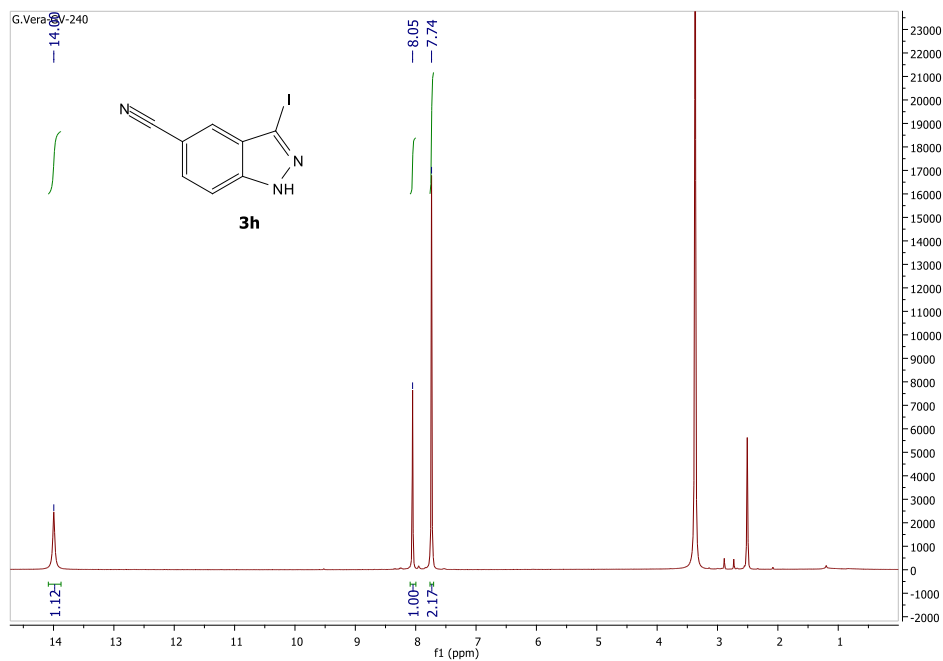


Figura 70. Espectro RMN ^1H de 3-iodo-5-ciano-1*H*-indazol (**3h**) en DMSO- d_6 .

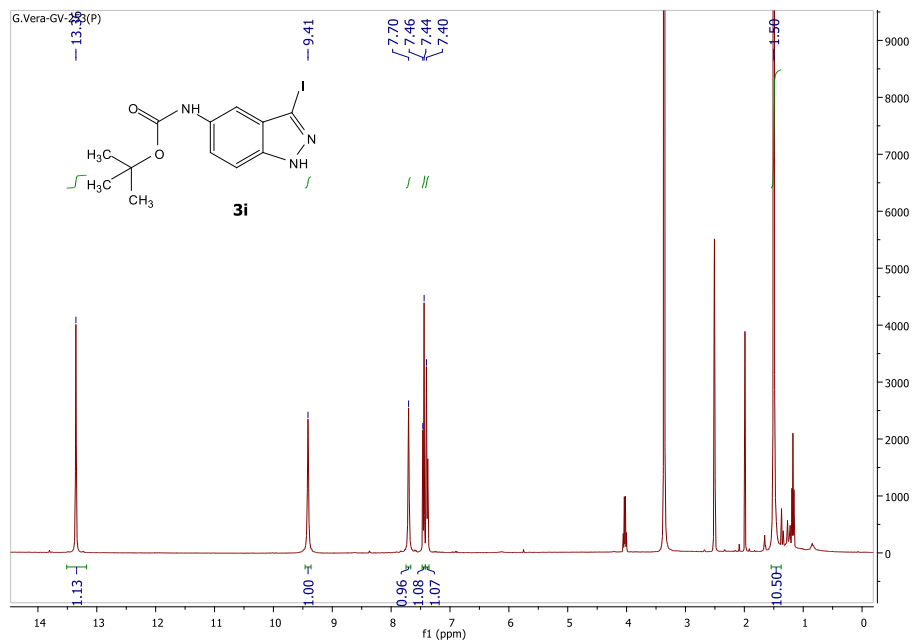


Figura 71. Espectro RMN ^1H de tert-butil-(3-iodo-1*H*-indazol-5-il) carbamato (**3i**) en DMSO- d_6 .

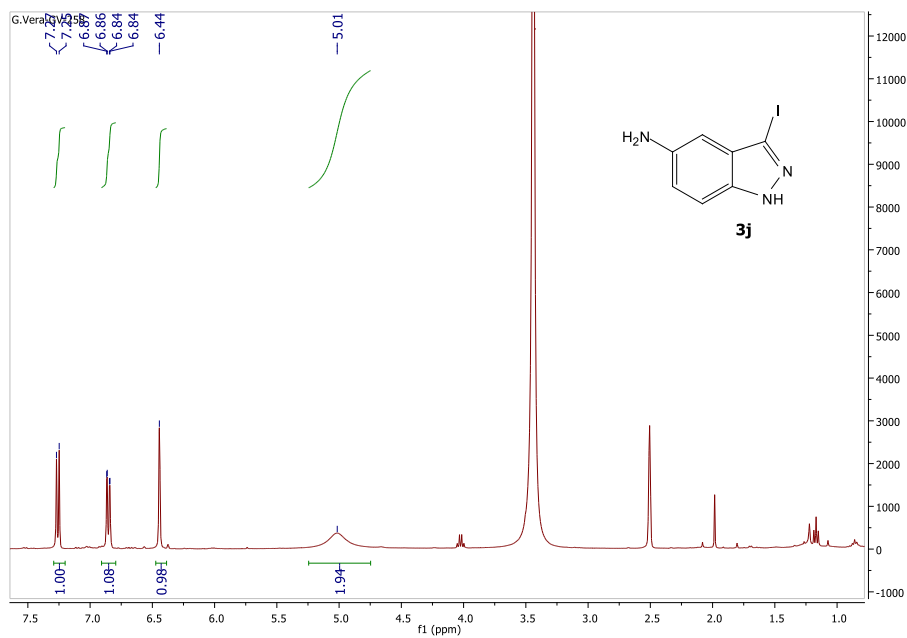


Figura 72. Espectro RMN ^1H de 5-amino-3-iodo-1*H*-indazol (**3j**) en DMSO- d_6

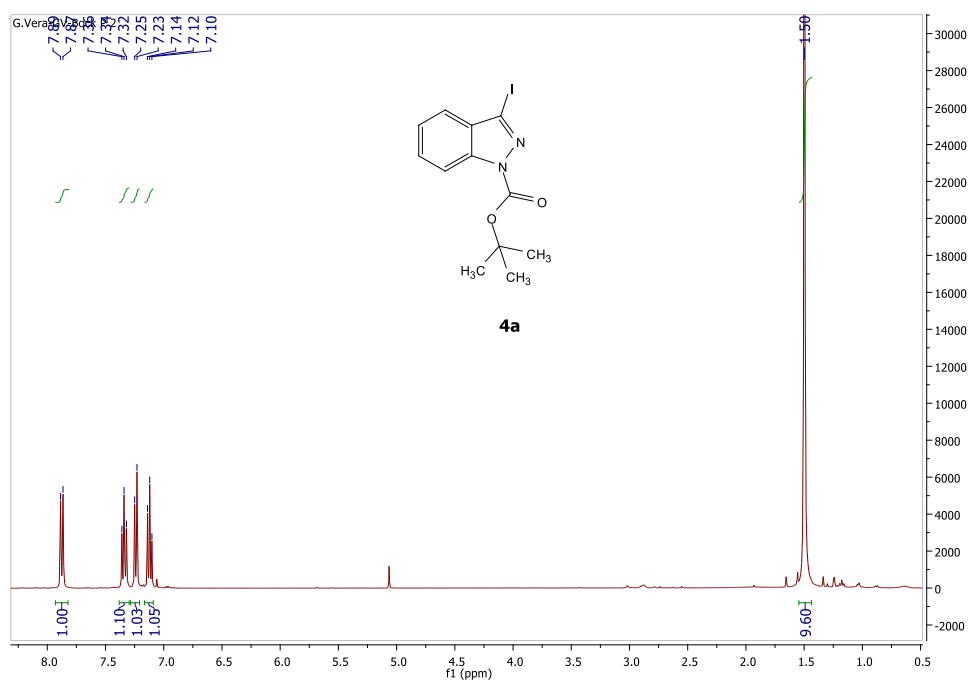


Figura 73. Espectro RMN ¹H de tert-butil-3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxilato (**4a**) en CDCl₃.

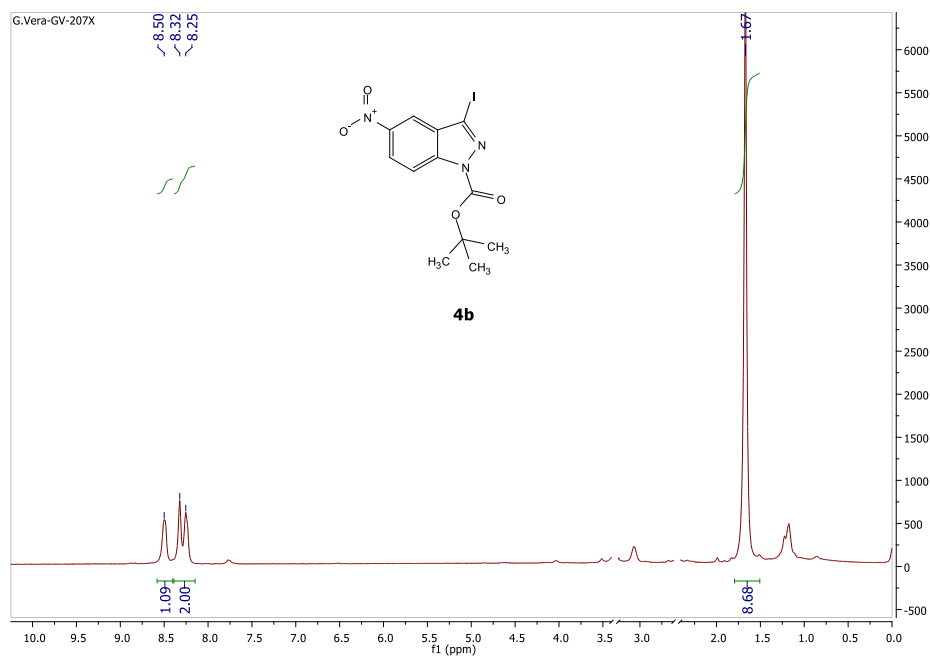


Figura 74. Espectro RMN ¹H de tert-butil-3-iodo-5-nitro-1*H*-indazol-1-carboxilato (**4b**) en CDCl₃.

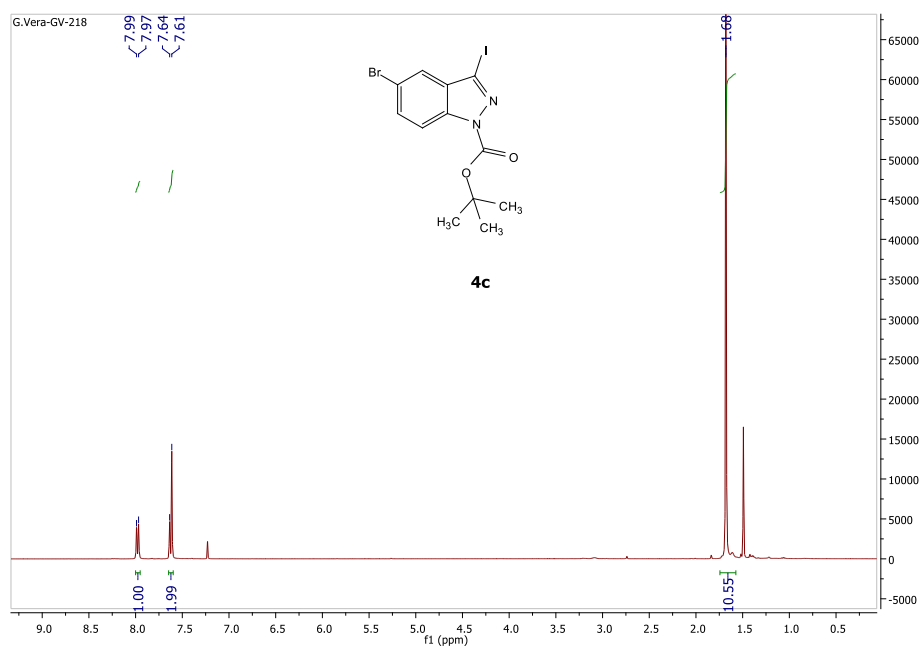


Figura 75. Espectro RMN ¹H de tert-butil-3-iodo-5-bromo-1*H*-indazol-1-carboxilato (**4c**) en CDCl₃.

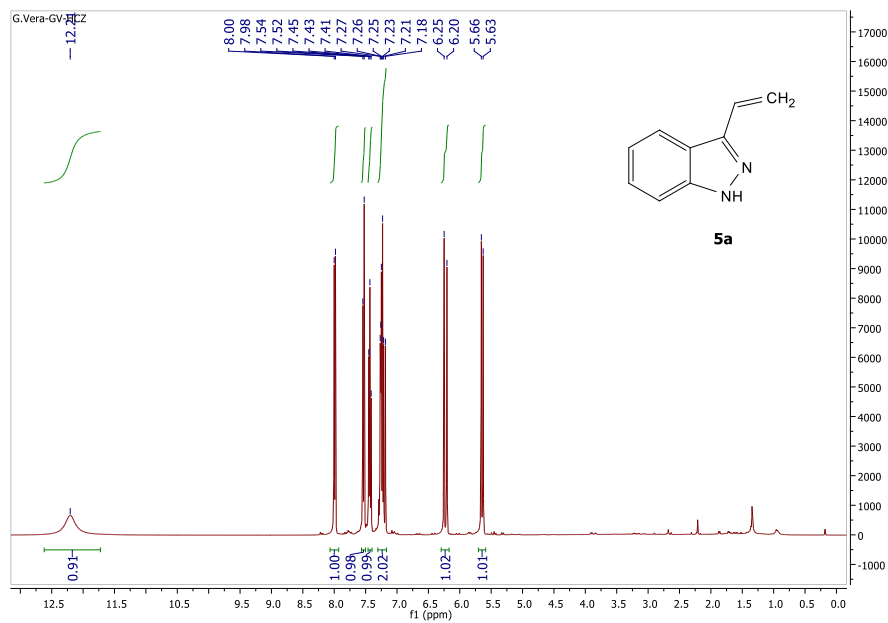


Figura 76. Espectro RMN ¹H de 3-vinil-1*H*-indazol (**5a**) en CDCl₃.

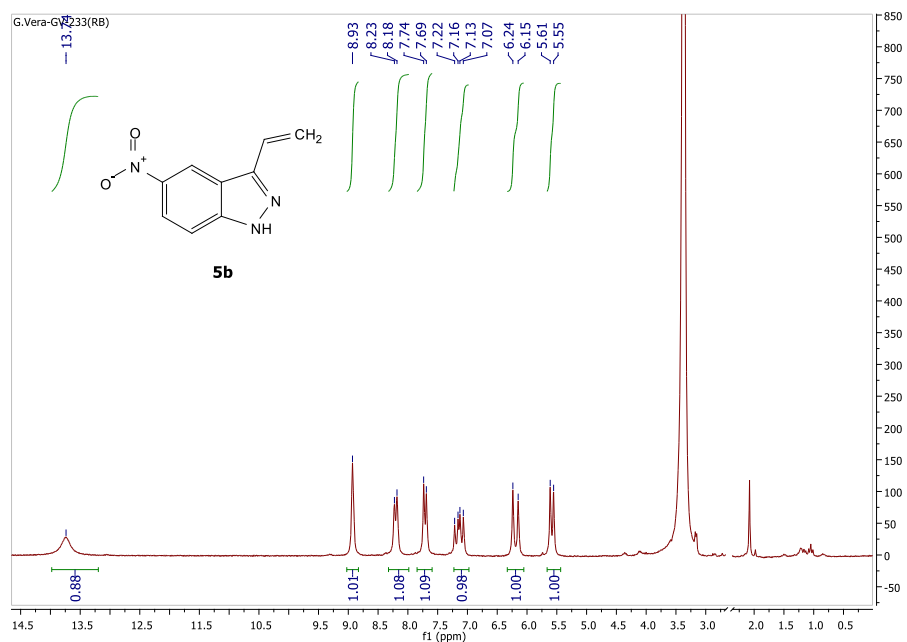


Figura 77. Espectro RMN ¹H de 5-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (**5b**) en DMSO-d₆

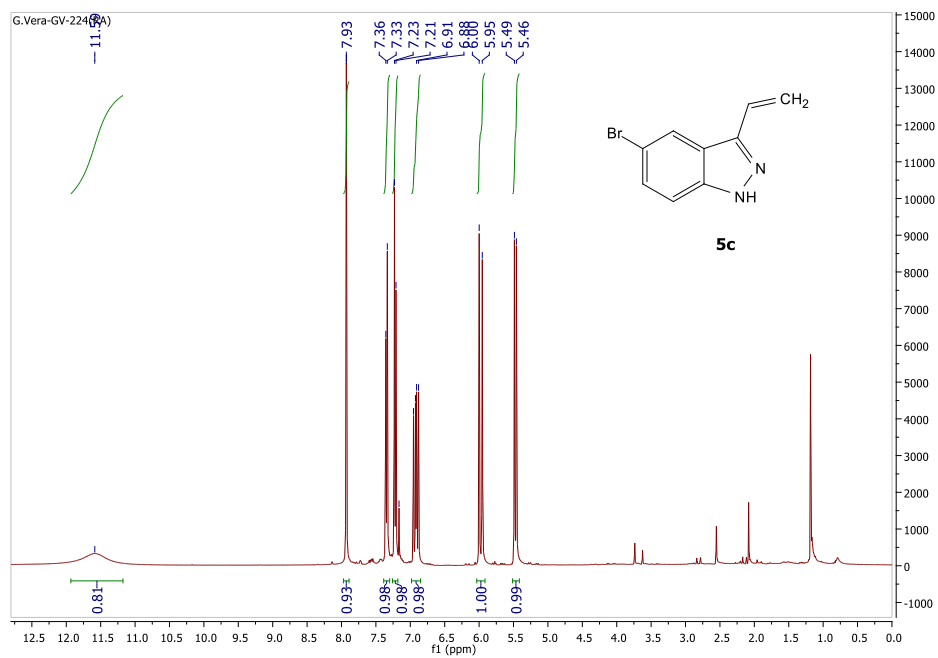


Figura 78. Espectro RMN ¹H de 5-bromo-3-vinil-1*H*-indazol (**5c**) en CDCl₃

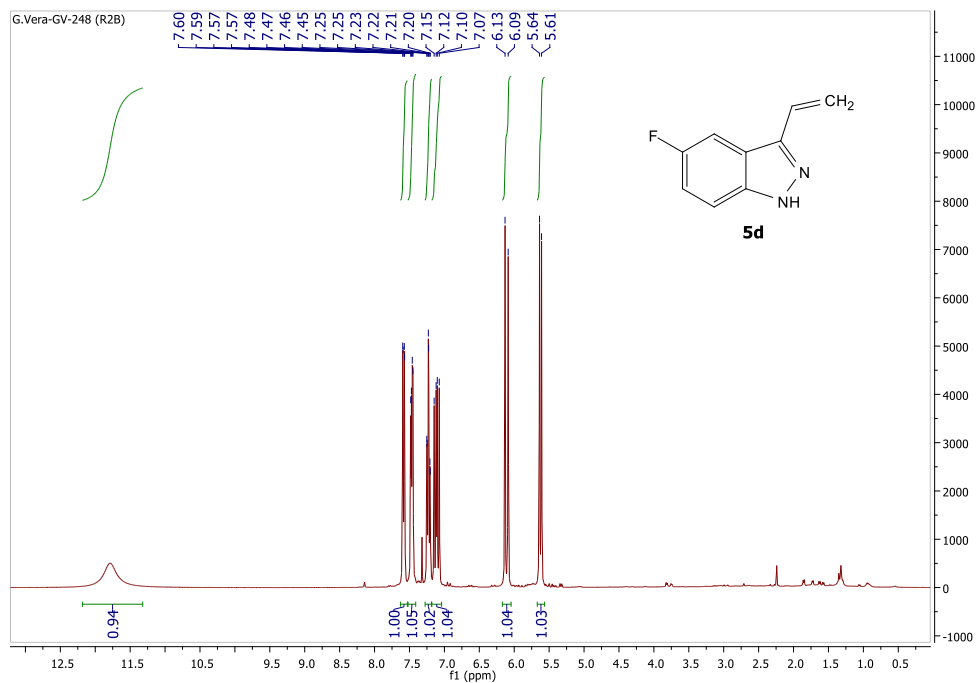


Figura 79. Espectro RMN ¹H de 5-flúor-3-vinil-1*H*-indazol (**5d**) en CDCl₃.

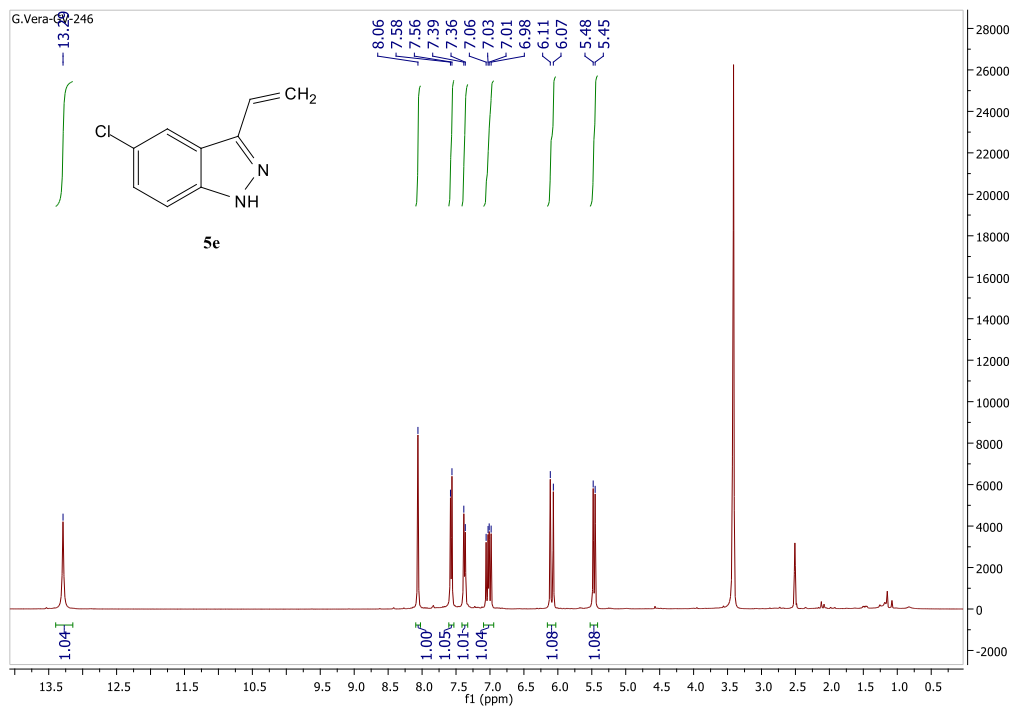


Figura 80. Espectro RMN ¹H de 5-cloro-3-vinil-1*H*-indazol (**5e**) en DMSO-d₆.

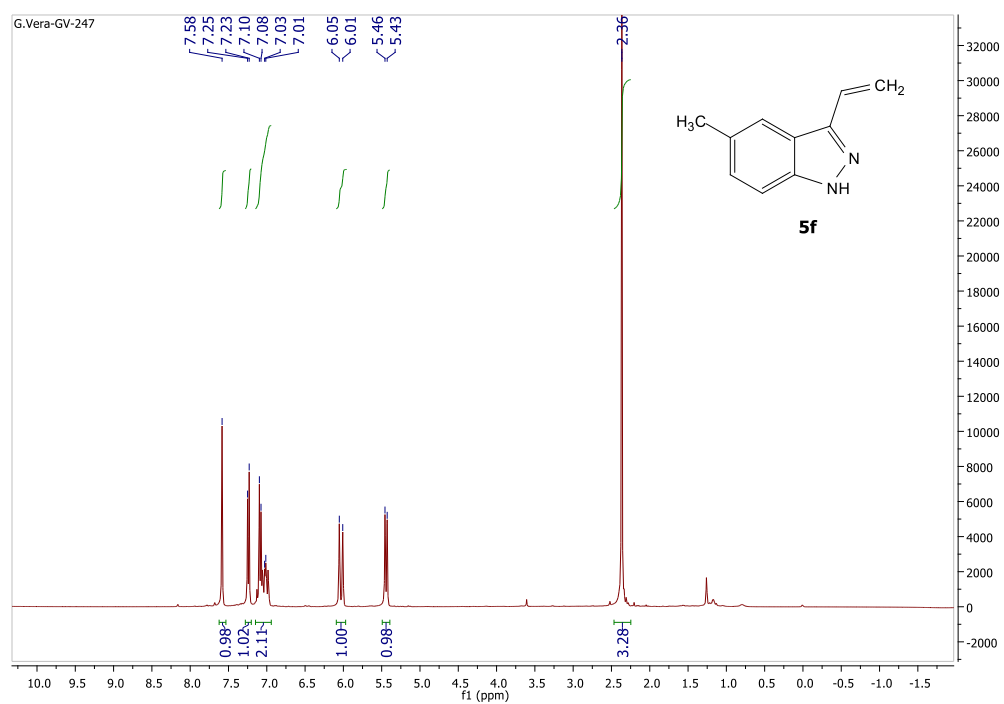


Figura 81. Espectro RMN ^1H de 5-metil-3-vinil-1*H*-indazol (**5f**) en CDCl_3 .

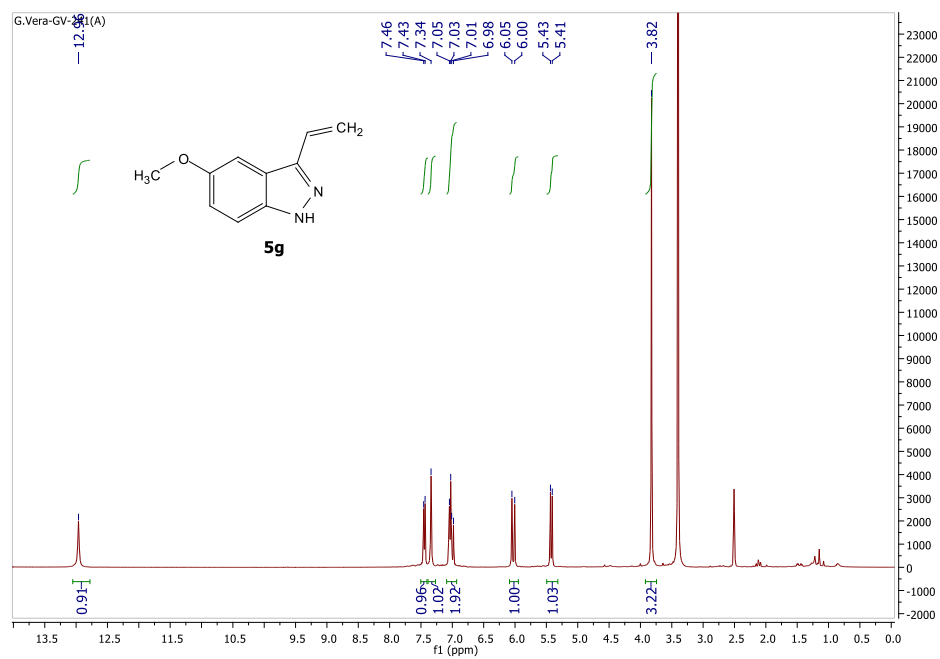


Figura 82. Espectro RMN ^1H de 5-metoxi-3-vinil-1*H*-indazol (**5g**) en DMSO-d_6

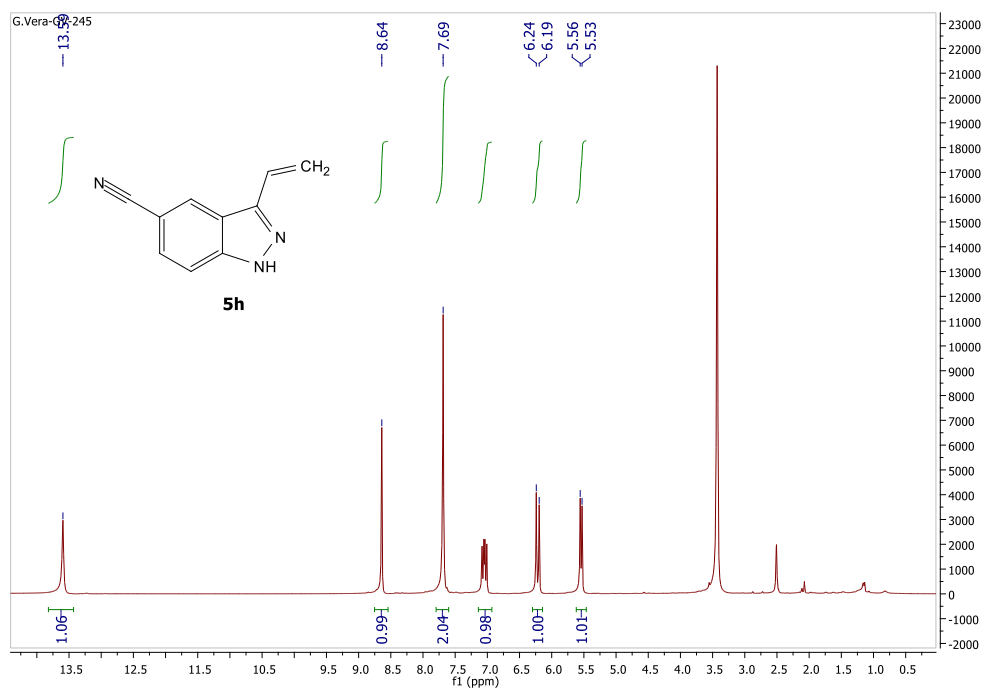


Figura 83. Espectro RMN ^1H de 5-ciano-3-vinil-1*H*-indazol (**5h**) en DMSO- d_6 .

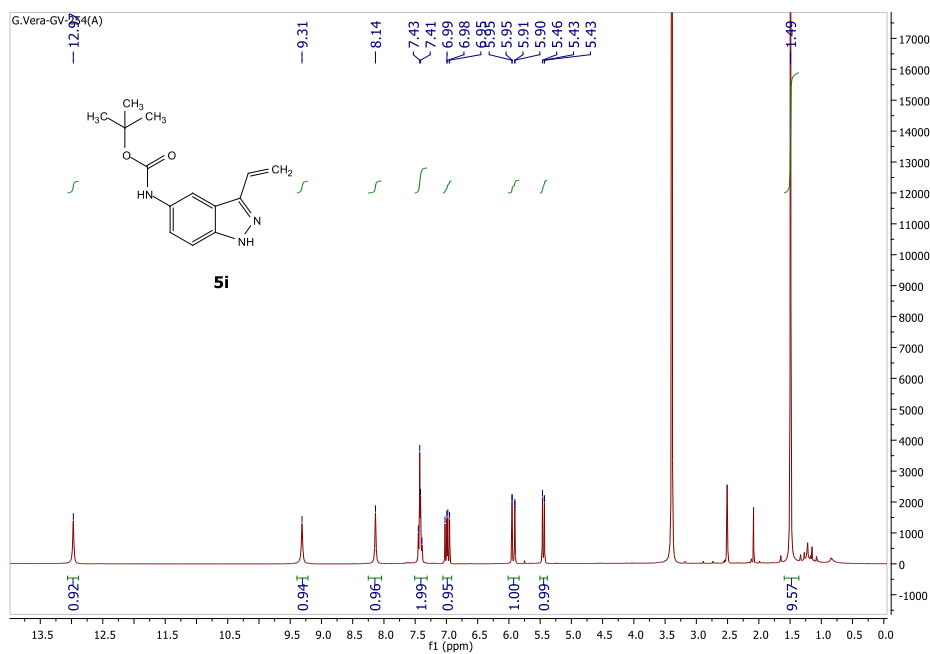


Figura 84. Espectro RMN ^1H de tert-butil(3-vinil-1*H*-indazol-5-il) carbamato (**5i**) en DMSO- d_6 .

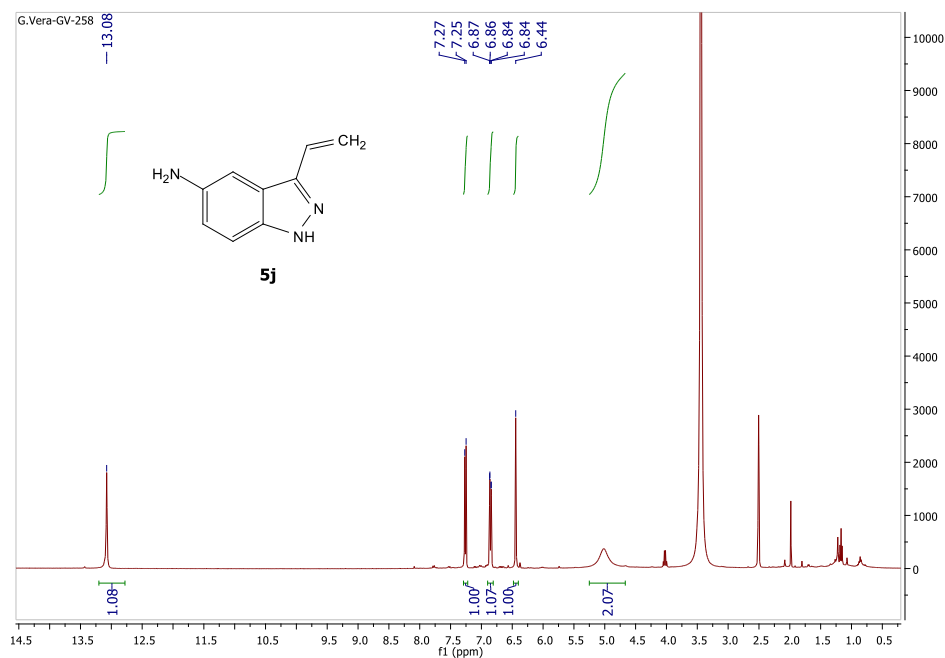


Figura 85. Espectro RMN ¹H de 5-amino-3-vinil-1H-indazol (5j) en DMSO-d₆.

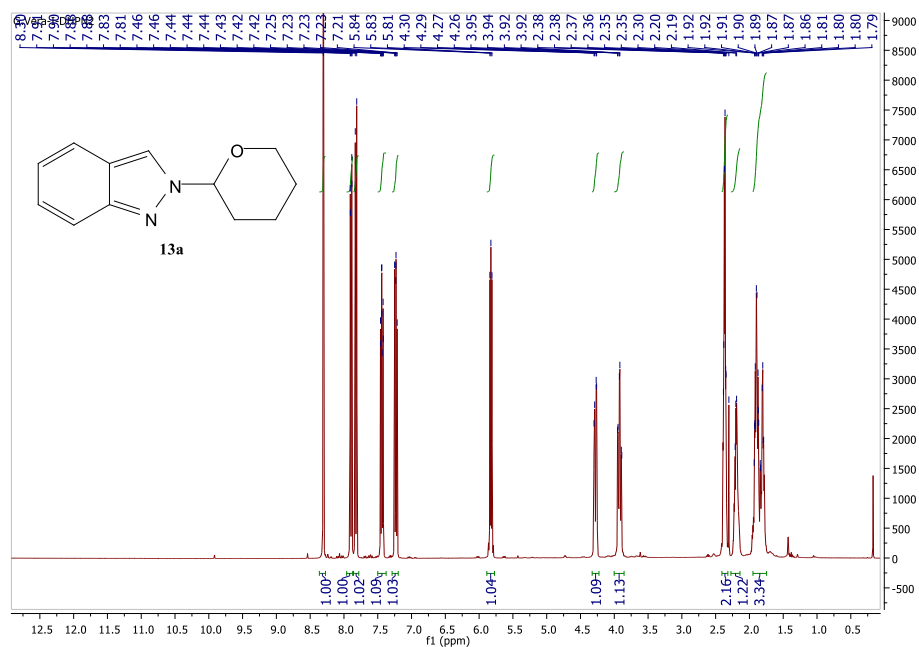


Figura 86. Espectro RMN ¹H de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il) -2H-indazol (13a) en CDCl₃.

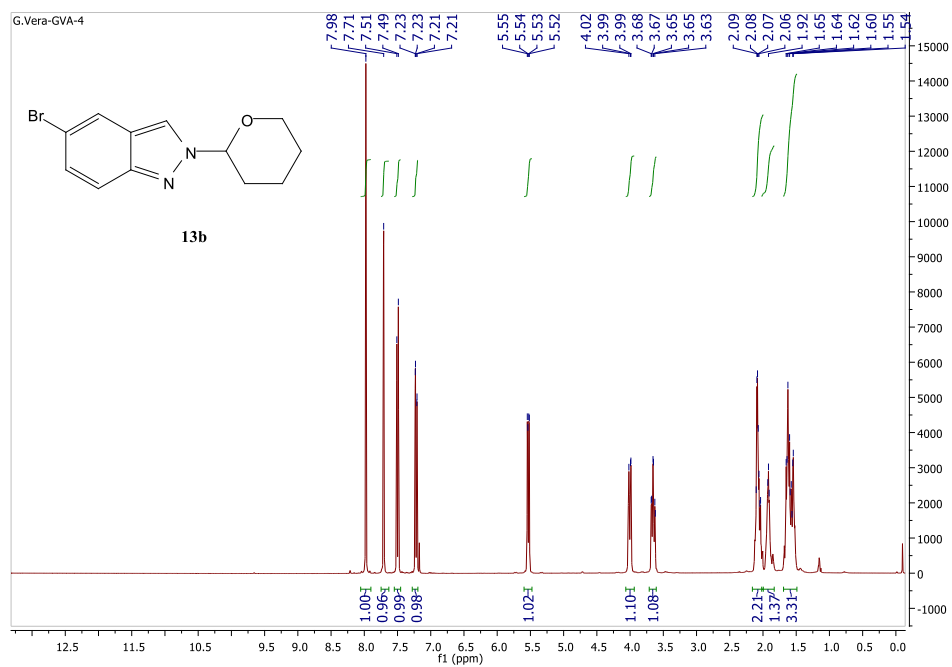


Figura 87. Espectro RMN ^1H de 5-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (**13b**) en CDCl_3 .

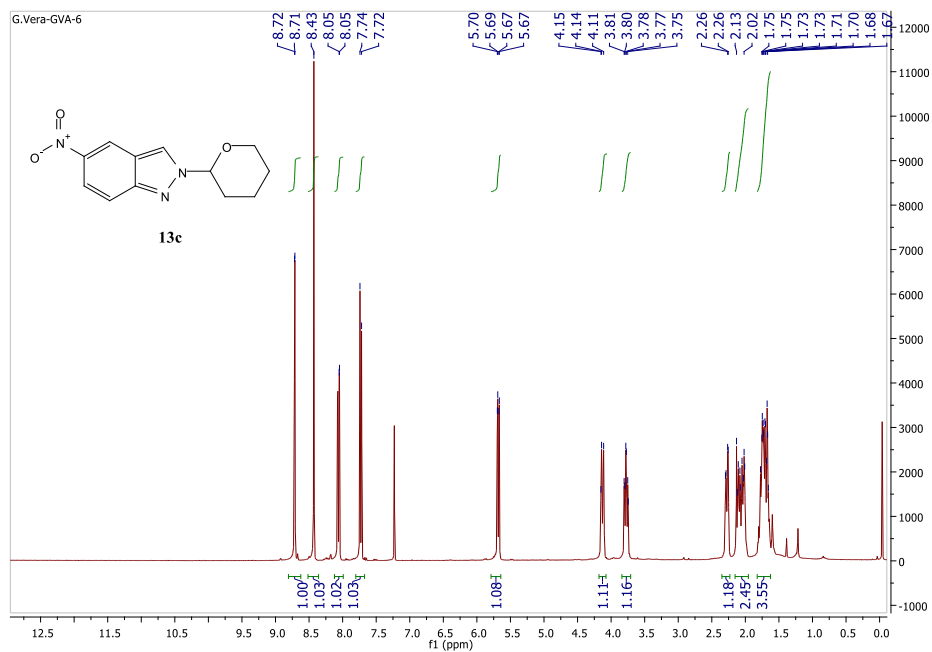


Figura 88. Espectro RMN ^1H de 5-nitro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (**13c**) en CDCl_3 .

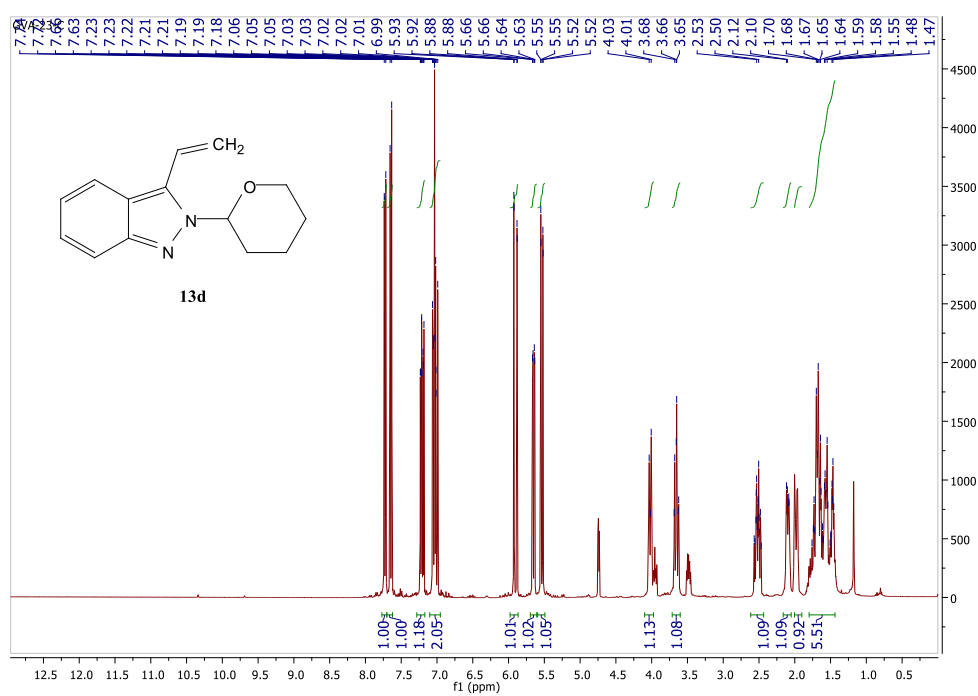


Figura 89. Espectro RMN ¹H de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-vinil-2H-indazol (**13d**) en CDCl₃.

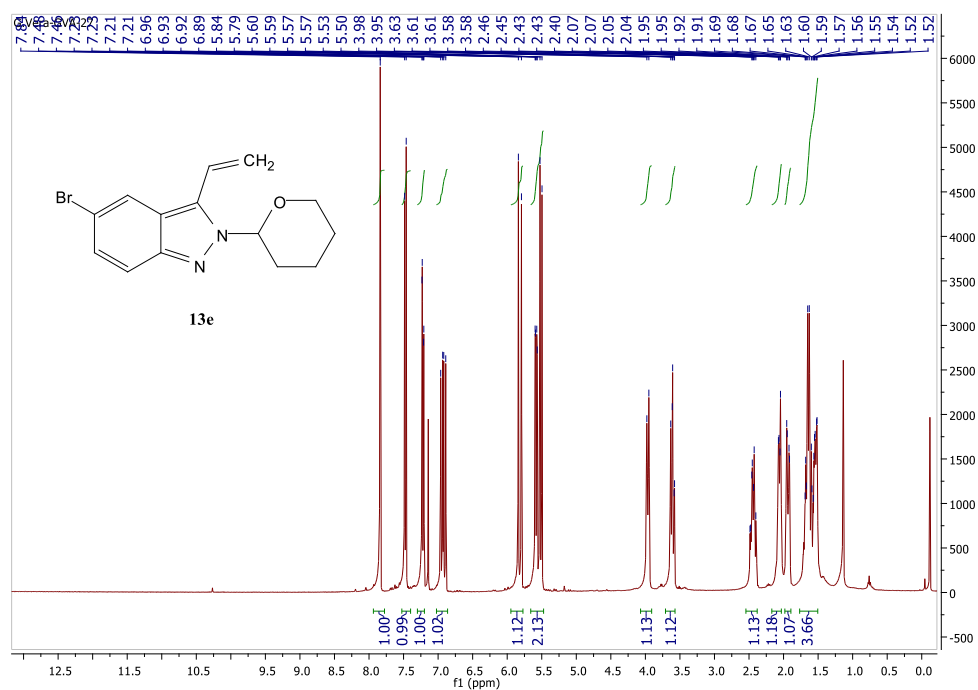


Figura 90. Espectro RMN ¹H de 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-vinil-2H-indazol (**13e**) en CDCl₃.

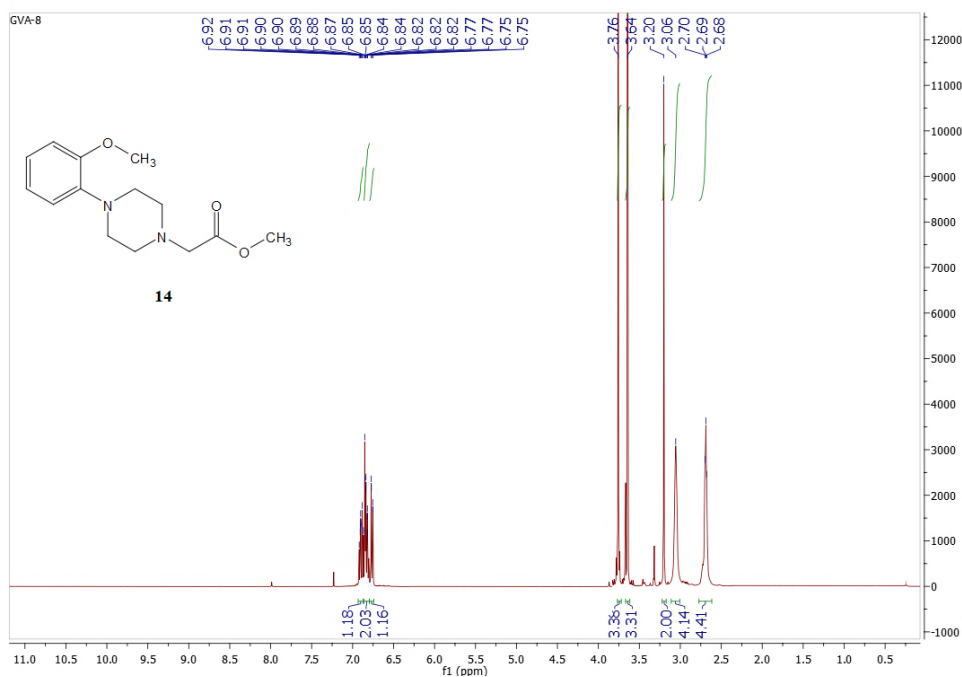


Figura 91. Espectro RMN ^1H de 2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)acetato de metilo (**14**) en CDCl_3 .

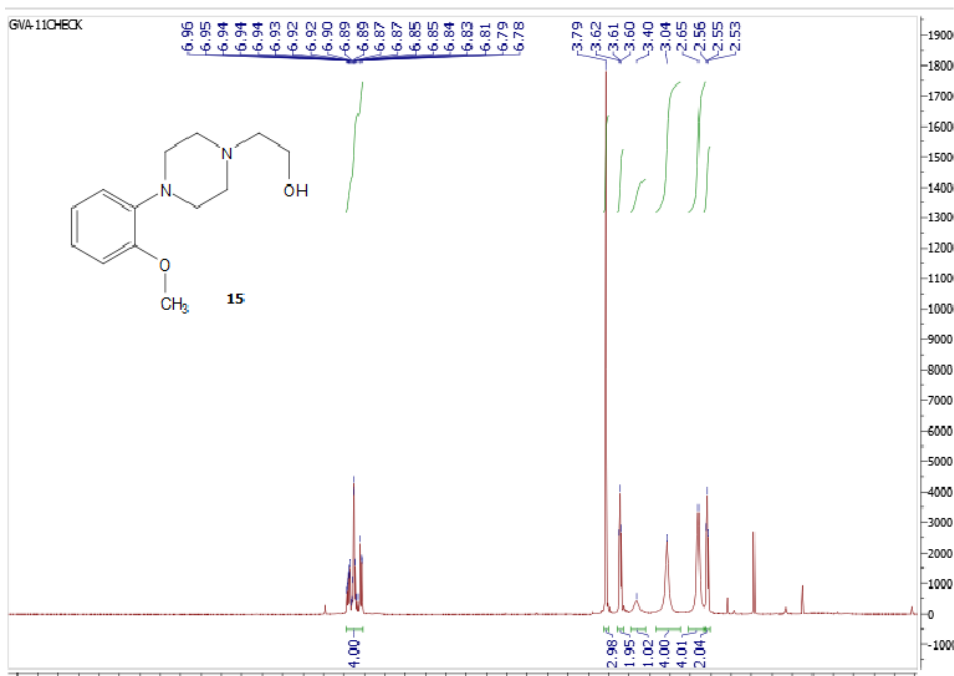


Figura 92. Espectro RMN ^1H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol. (**15**) en CDCl_3 .

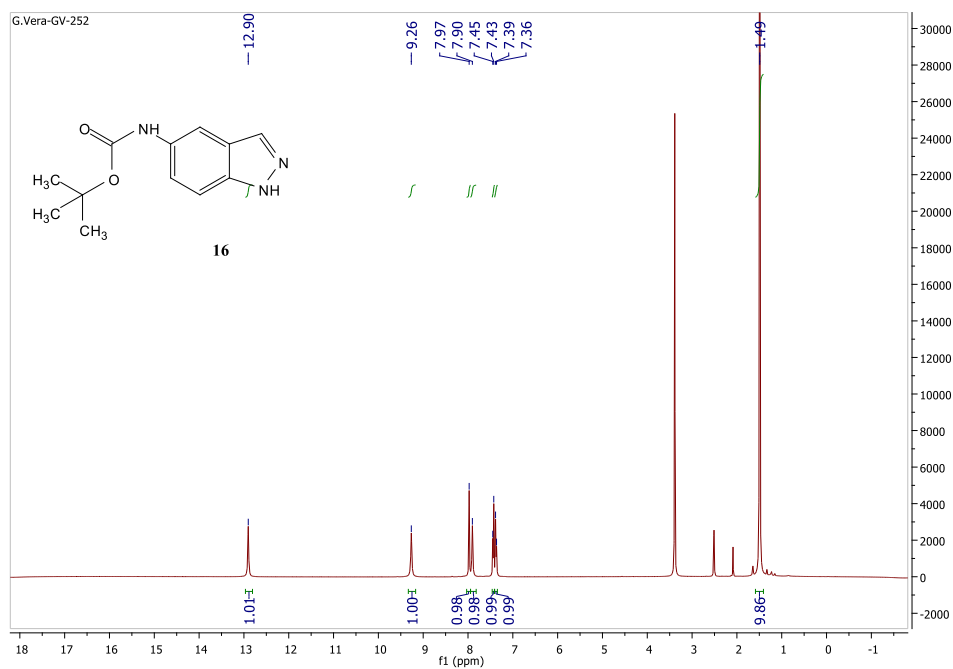


Figura 93. Espectro RMN ¹H de tert-butyl- (1*H*-indazol-5-il) carbamato (**16**) en DMSO-d₆.

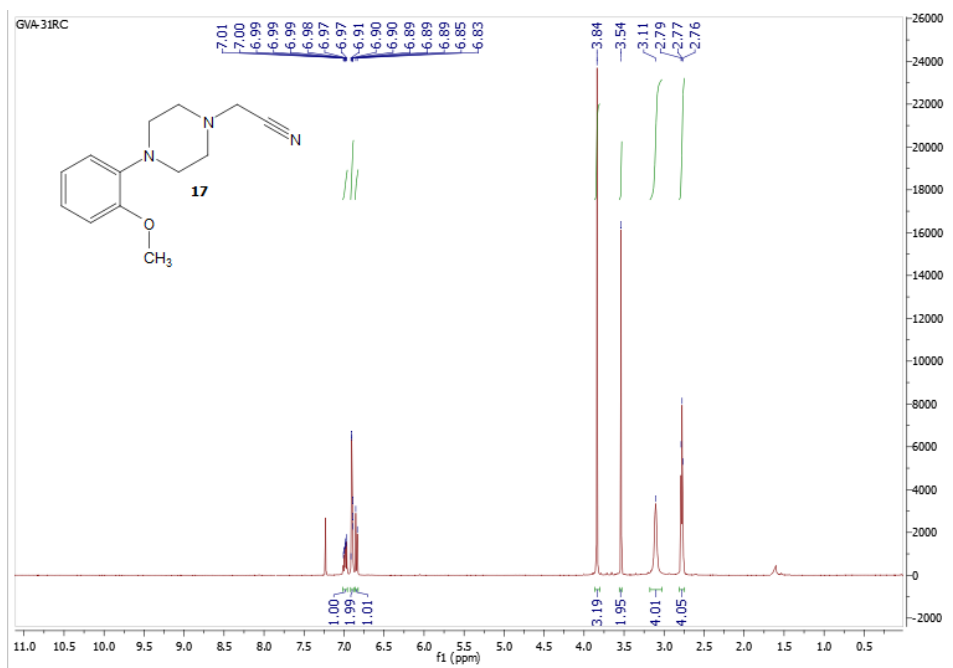


Figura 94. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) acetonitrilo (**17**) en CDCl₃.

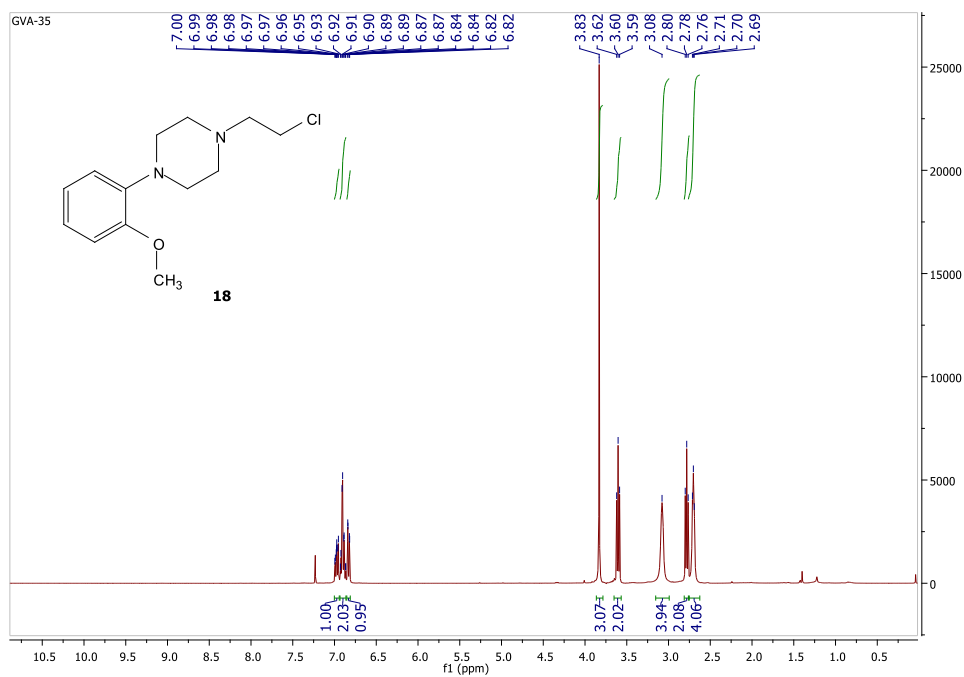


Figura 95. Espectro RMN ^1H de 1-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil) piperazina (**18**) en CDCl_3 .

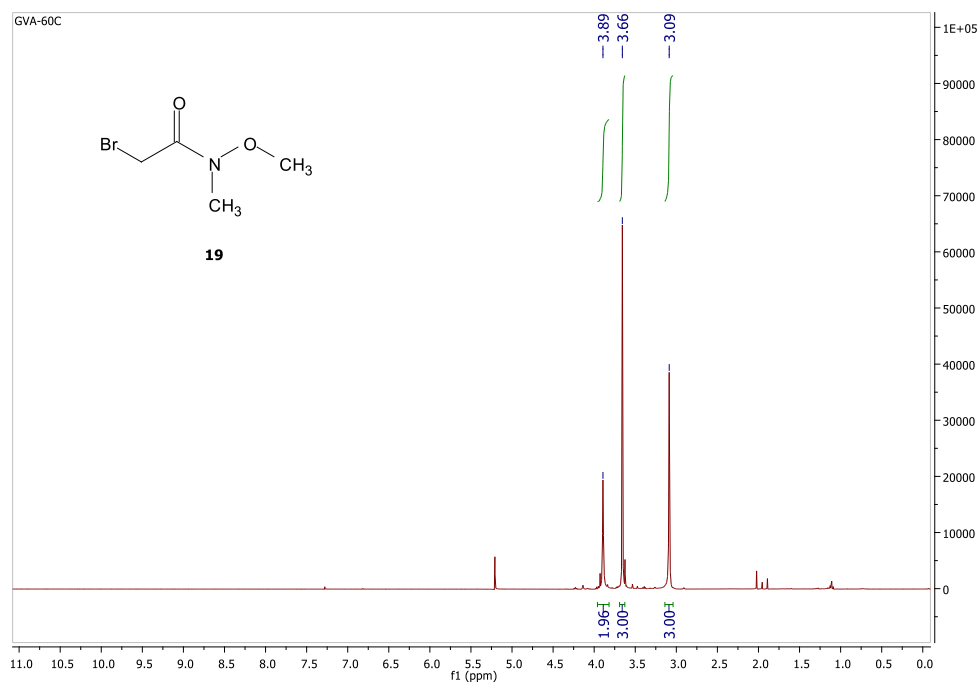


Figura 96. Espectro RMN ^1H de 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**19**) en CDCl_3 .

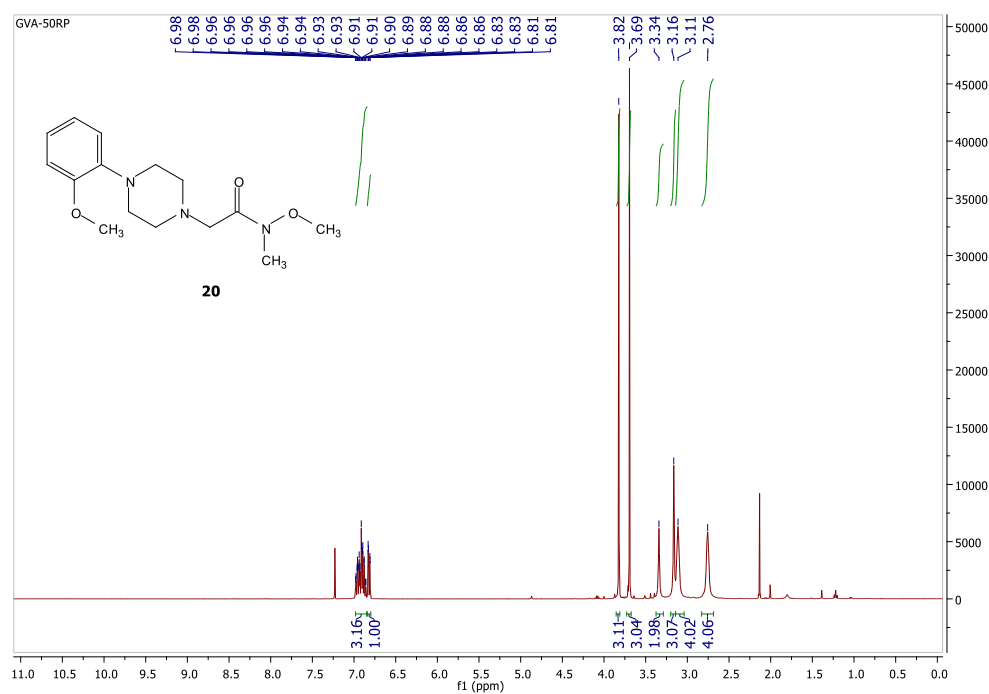


Figura 97. Espectro RMN ^1H de *N*-metoxi-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida (**20**) en CDCl_3 .

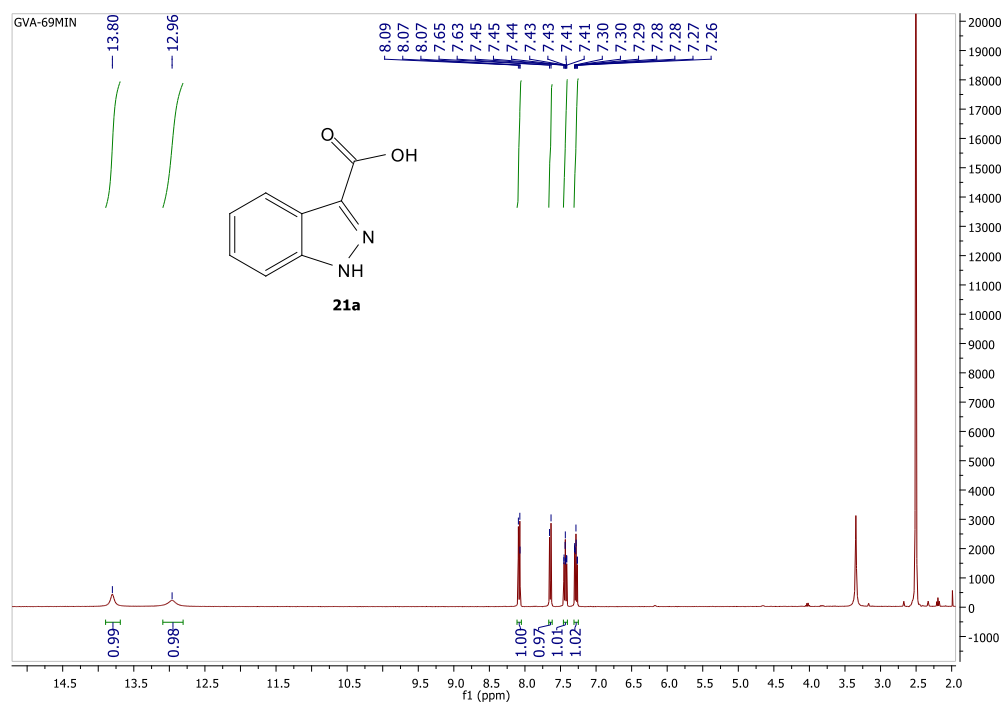


Figura 98. Espectro RMN ^1H de ácido-1*H*-3-indazolcarboxílico (**21a**) en DMSO-d_6 .

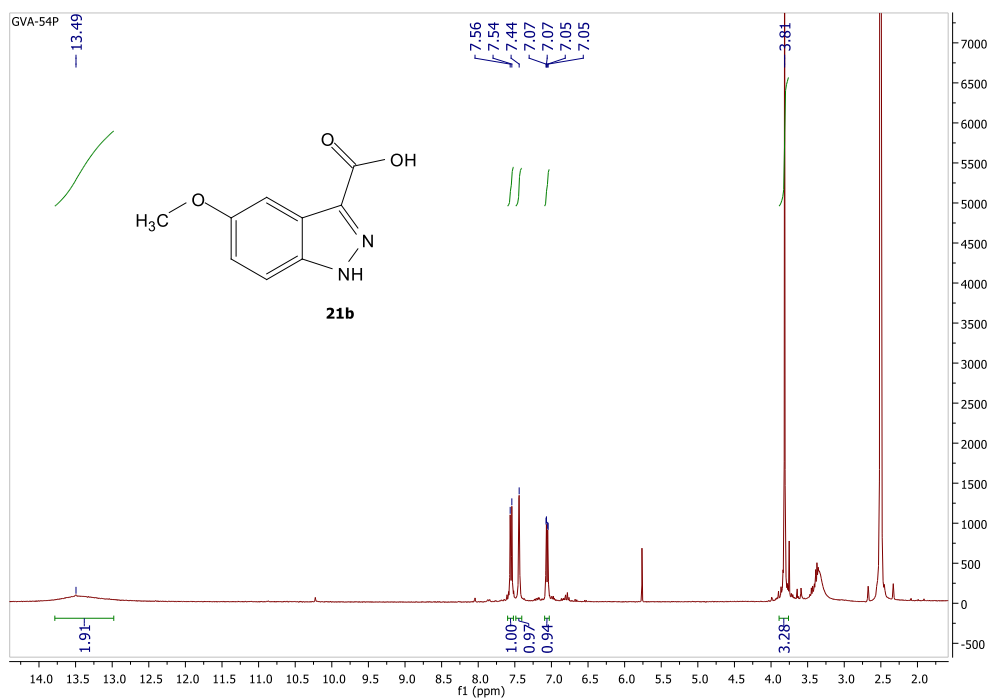


Figura 99. Espectro RMN ¹H de ácido-1*H*-5-metoxi-3-indazolcarboxílico (**21b**) en DMSO-d₆.

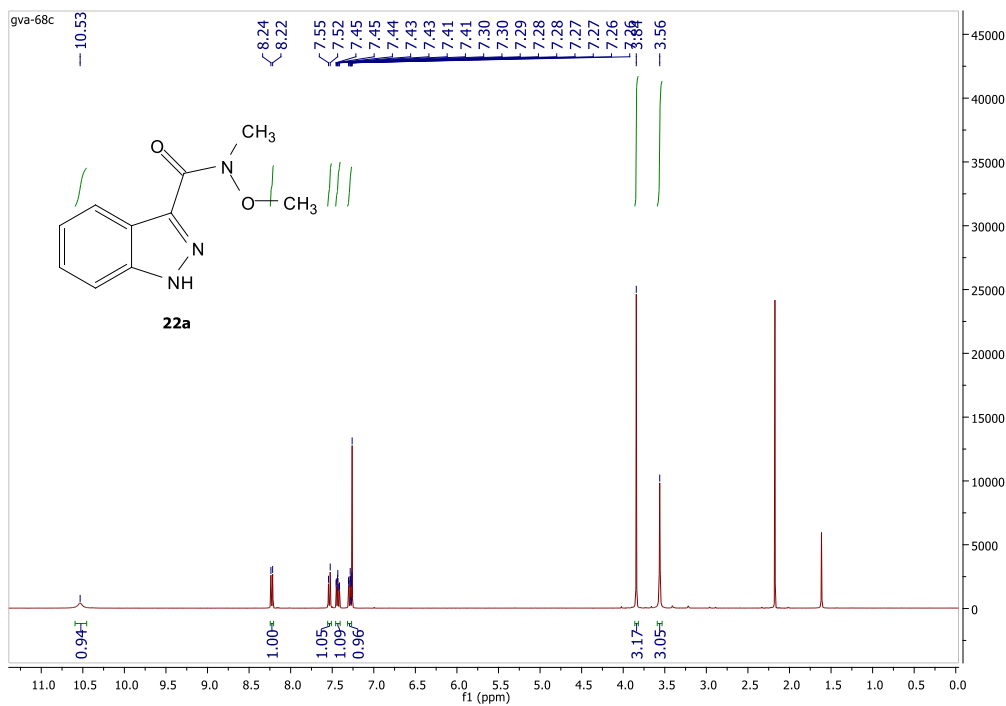


Figura 100. Espectro RMN ¹H de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (**22a**) en CDCl₃.

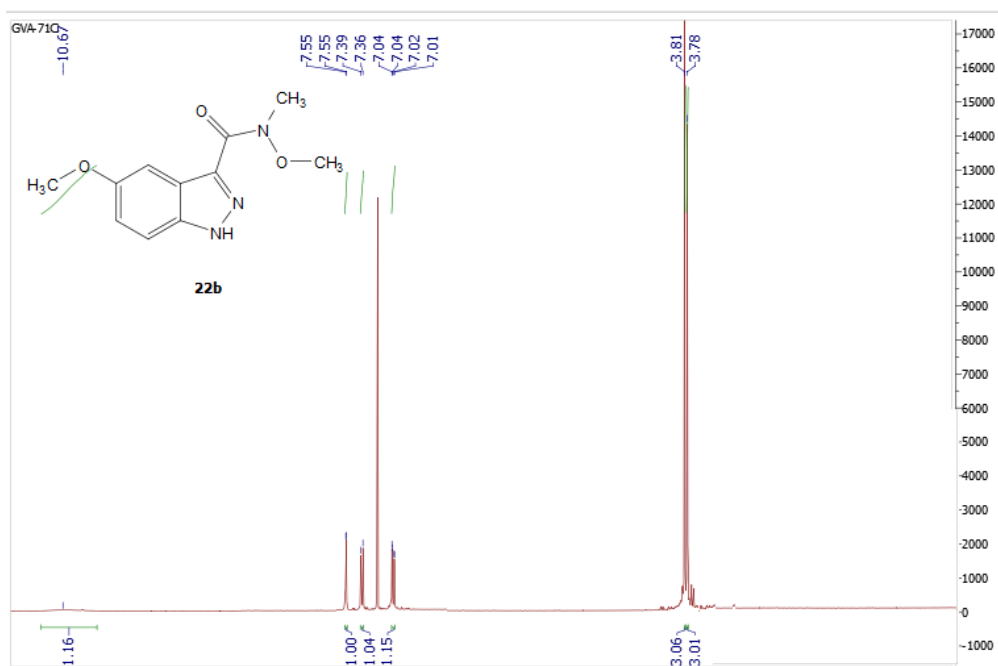


Figura 101. Espectro RMN ¹H de *N*,5-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (**22b**) en CDCl₃.

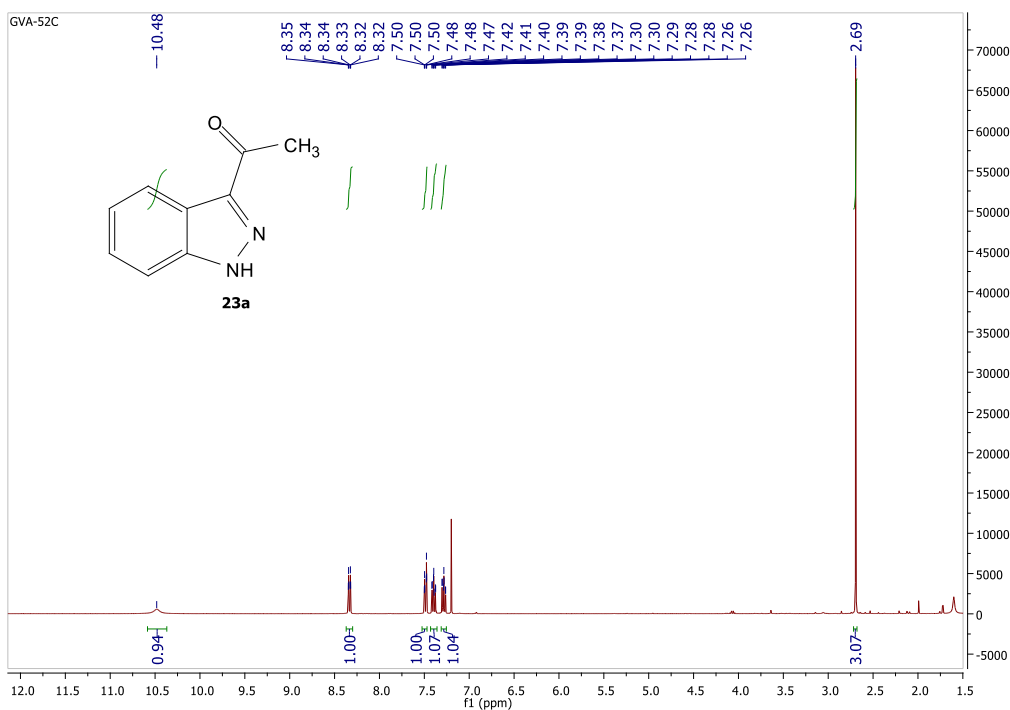


Figura 102. Espectro RMN ¹H de 1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**23a**) en CDCl₃.

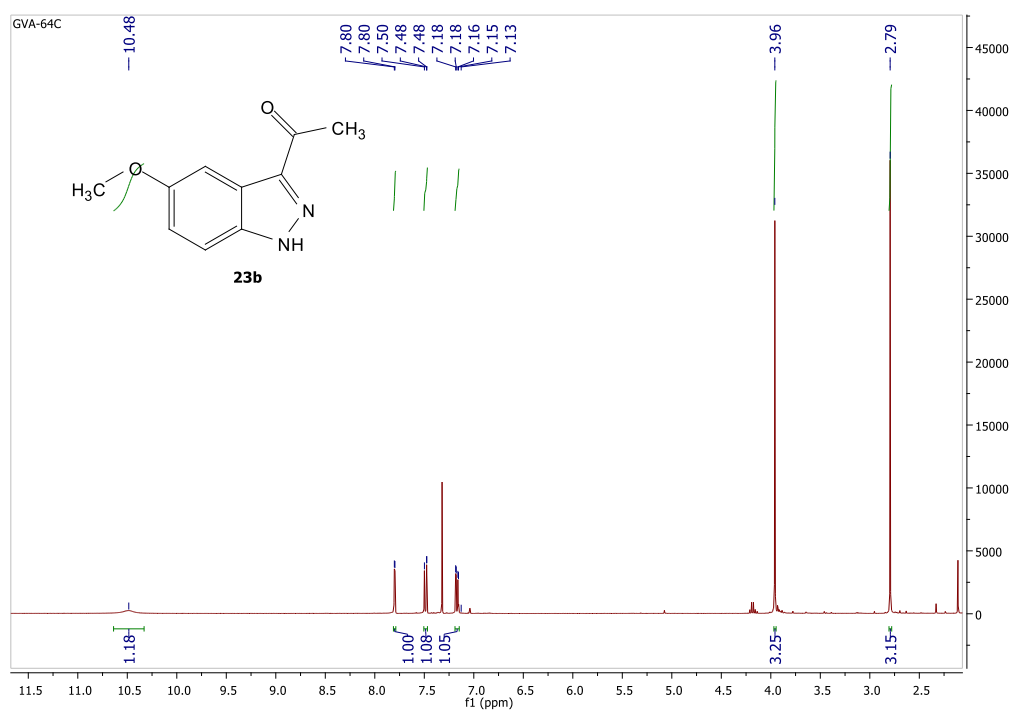


Figura 103. Espectro RMN ¹H de 1-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**23b**) en CDCl₃.

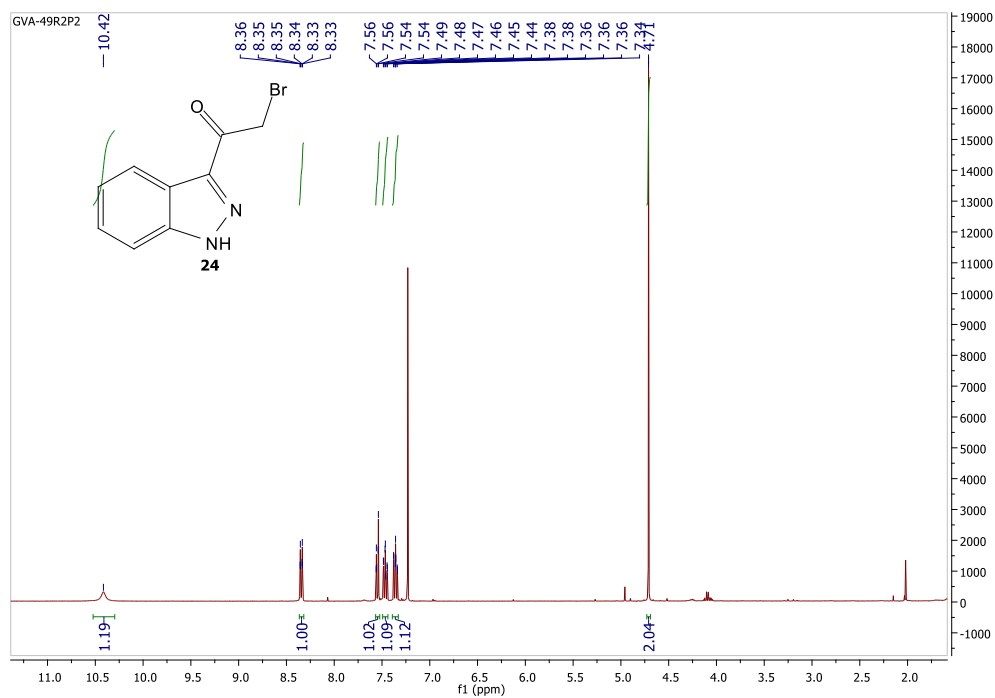


Figura 104. Espectro RMN ¹H de 2-bromo-1-(1*H*-indazol-3-il) etan-1-ona (**24**) en CDCl₃.

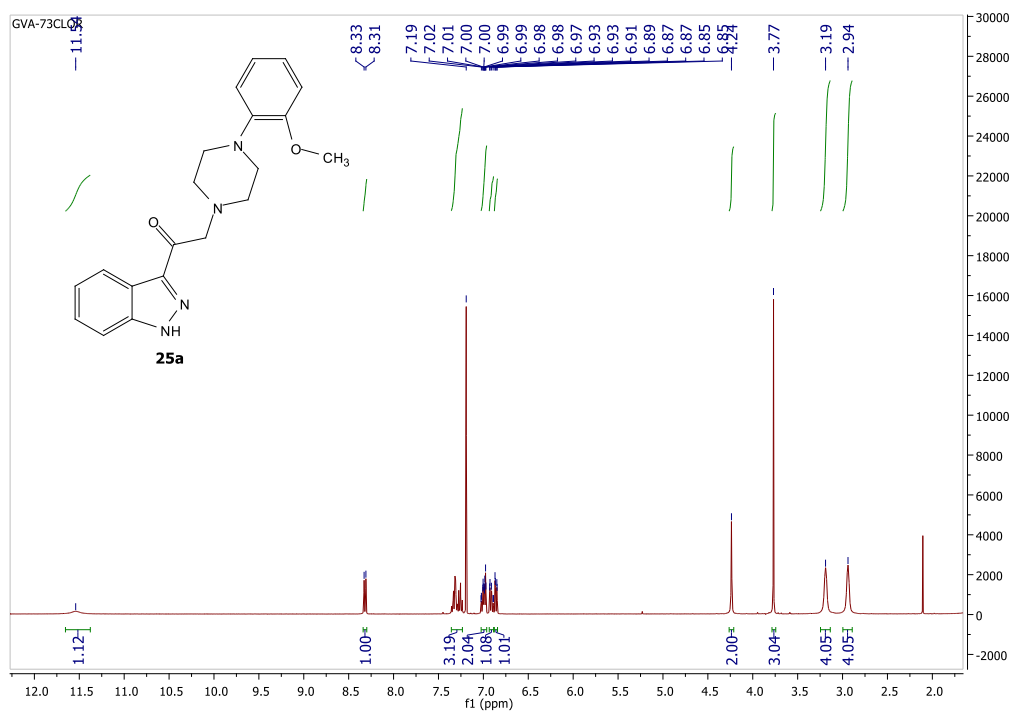


Figura 105. Espectro RMN ^1H de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) etan-1-ona (**25a**) en CDCl_3 .

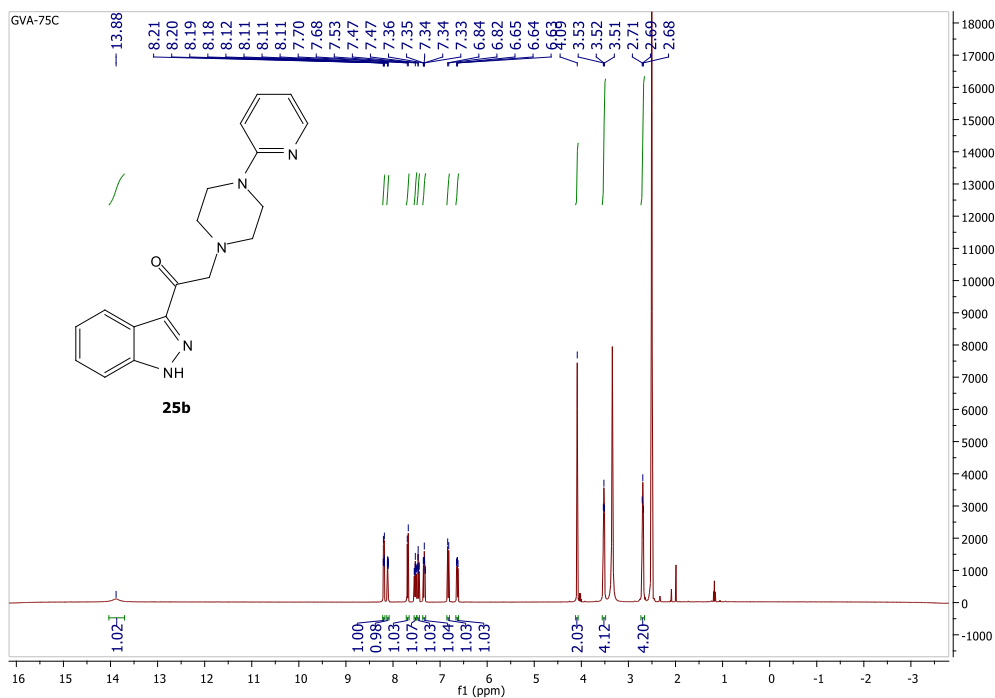


Figura 106. Espectro RMN ^1H de 1-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il) etan-1-ona (**25b**) en $\text{DMSO}-d_6$.

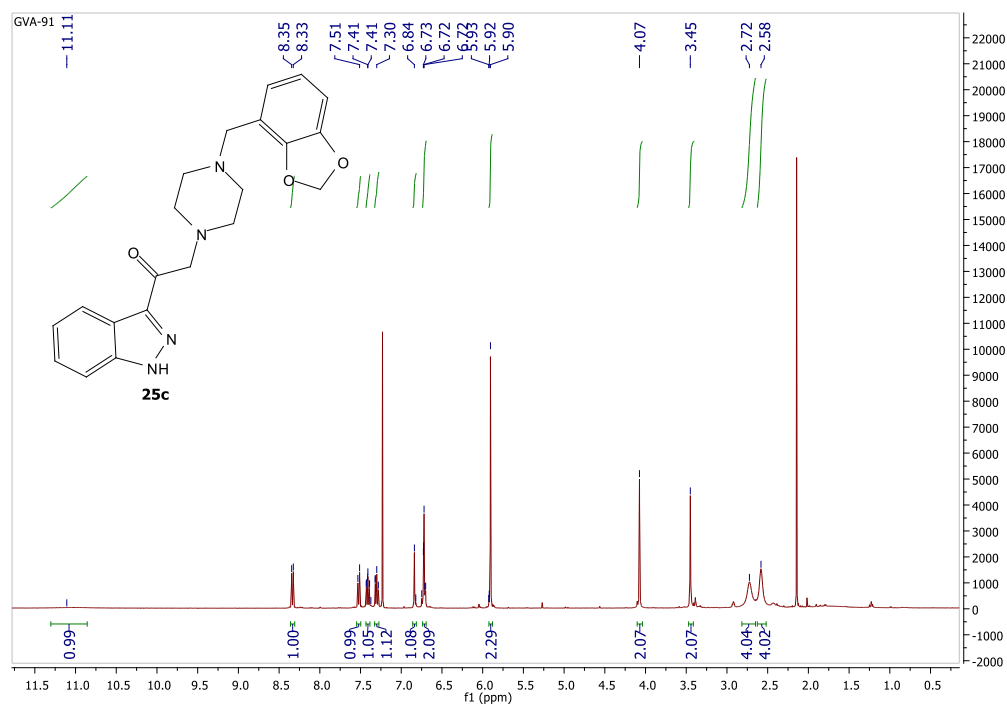


Figura 107. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1*H*-indazol-3-il)etan-1-ona (**25c**) en CDCl₃.

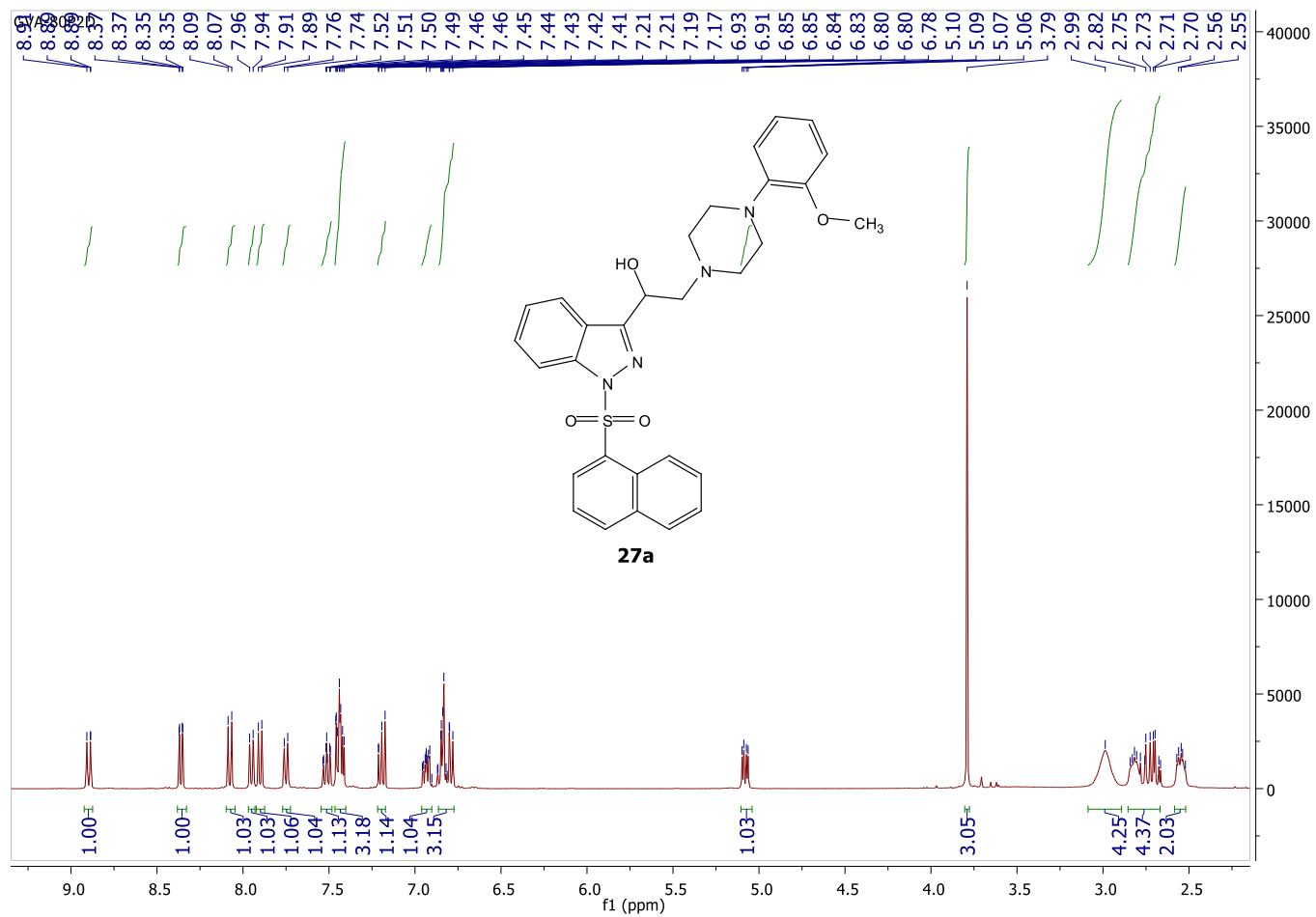


Figura 108. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il) etan-1-ol (**27a**) en CDCl₃.

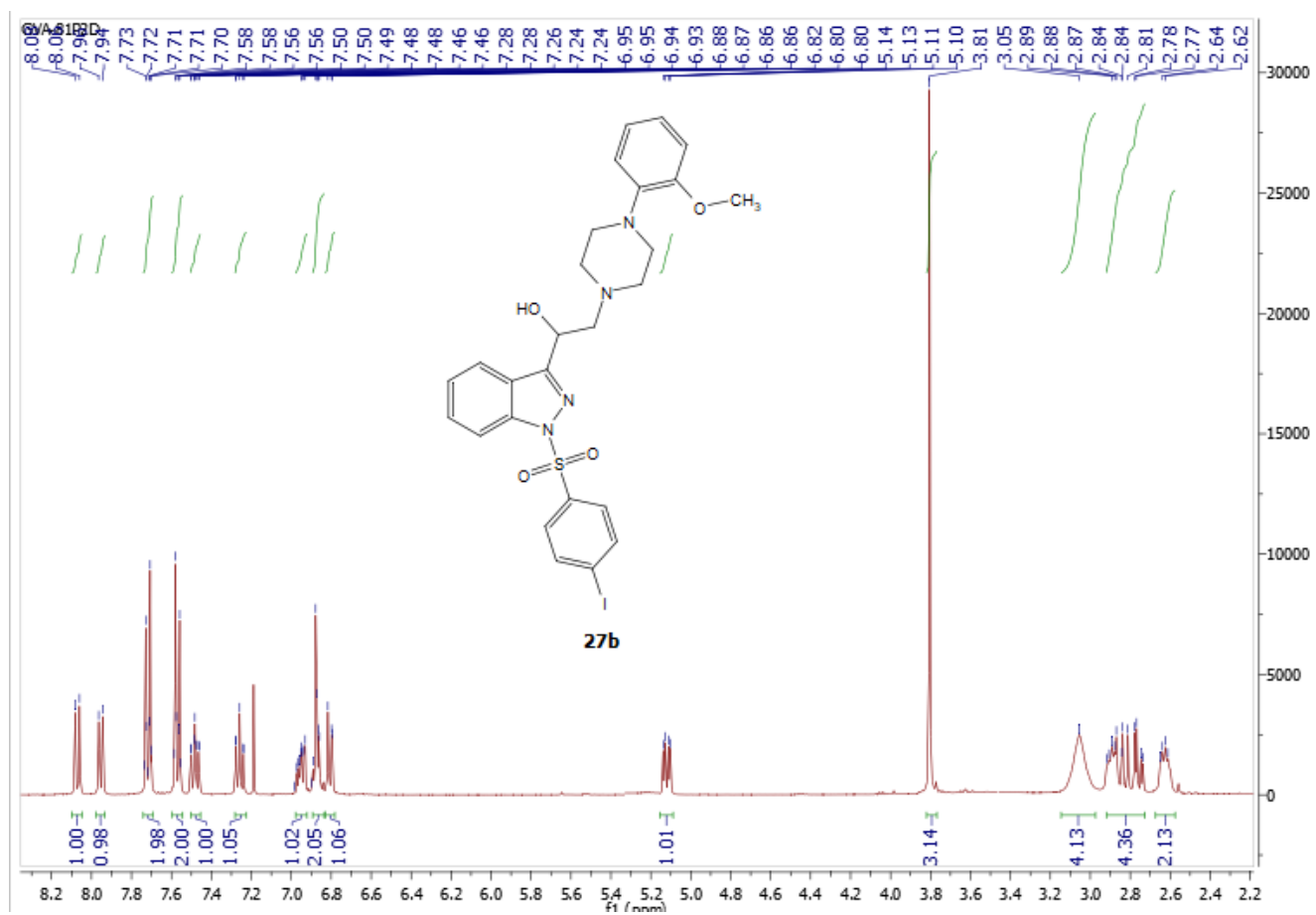


Figura 109. Espectro RMN ¹H de 1-(1-((4-iodofenil) sulfonil)-1H-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) etan-1-ol (**27b**) en CDCl₃.

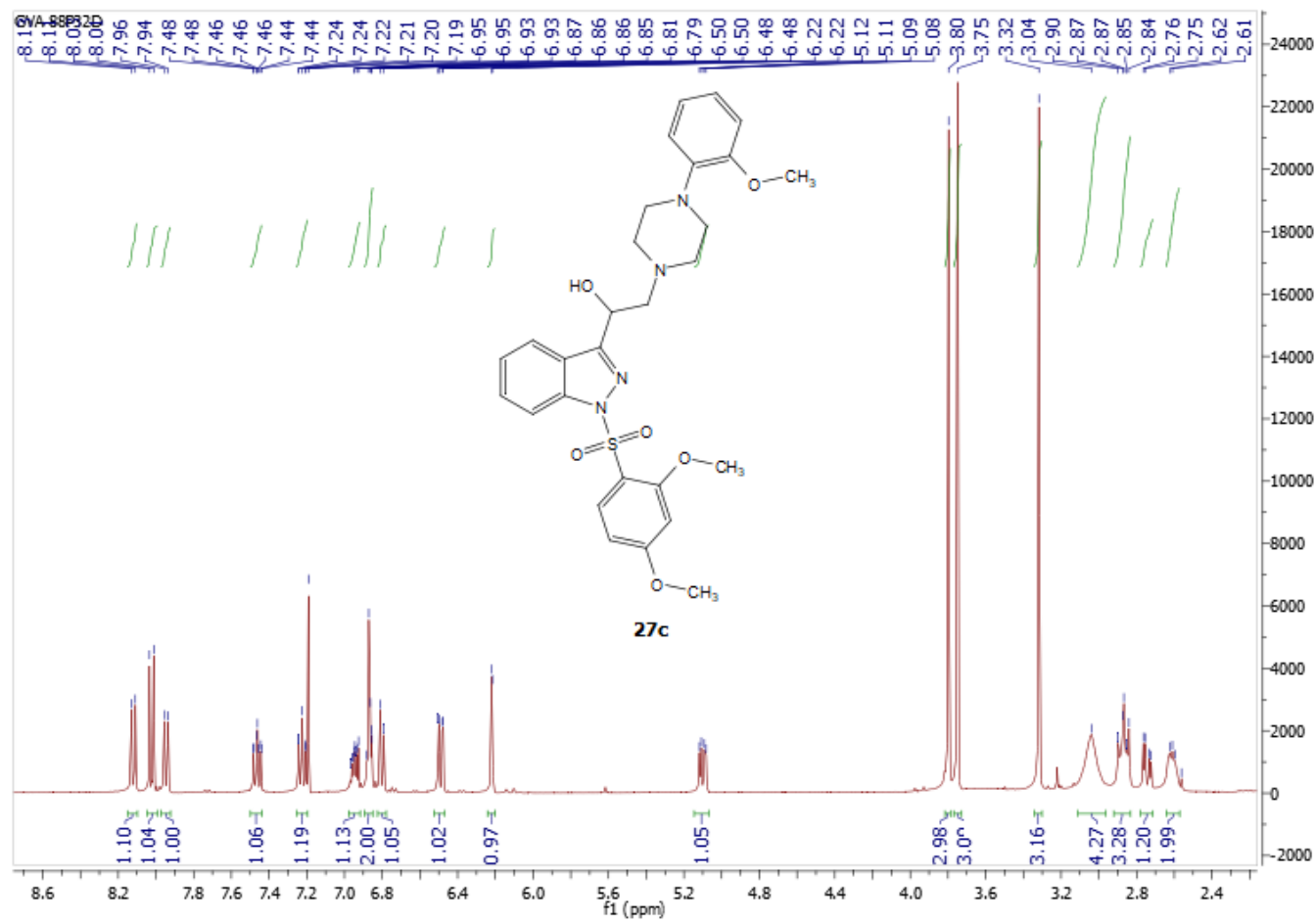


Figura 110. Espectro RMN ¹H de 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27c**) en CDCl₃.

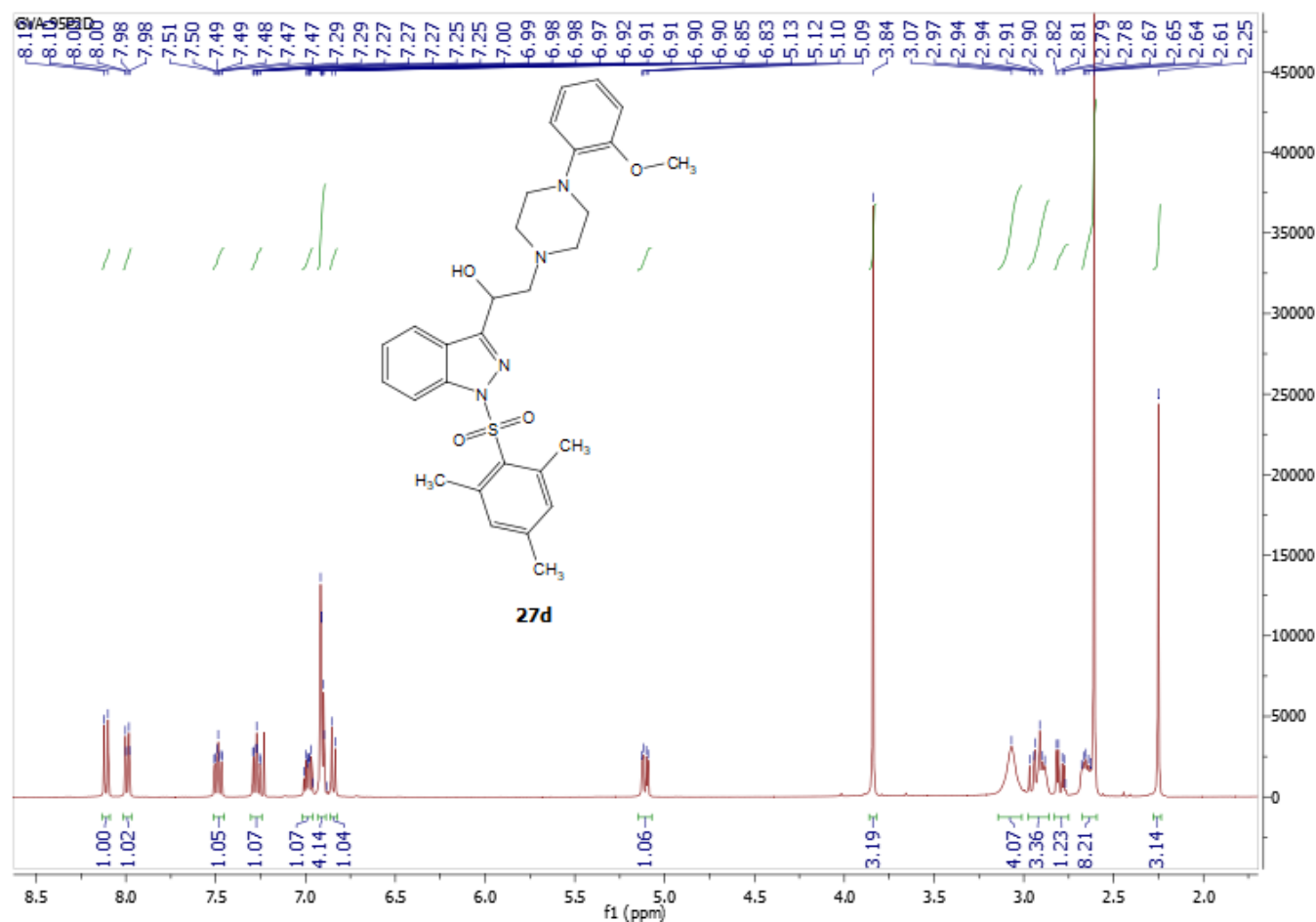


Figura 111. Espectro RMN ¹H de 1-(1-(mesitilsulfonil)-1H-indazol-3-il)-2-(4-(2-metiloxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27d**) en CDCl₃.

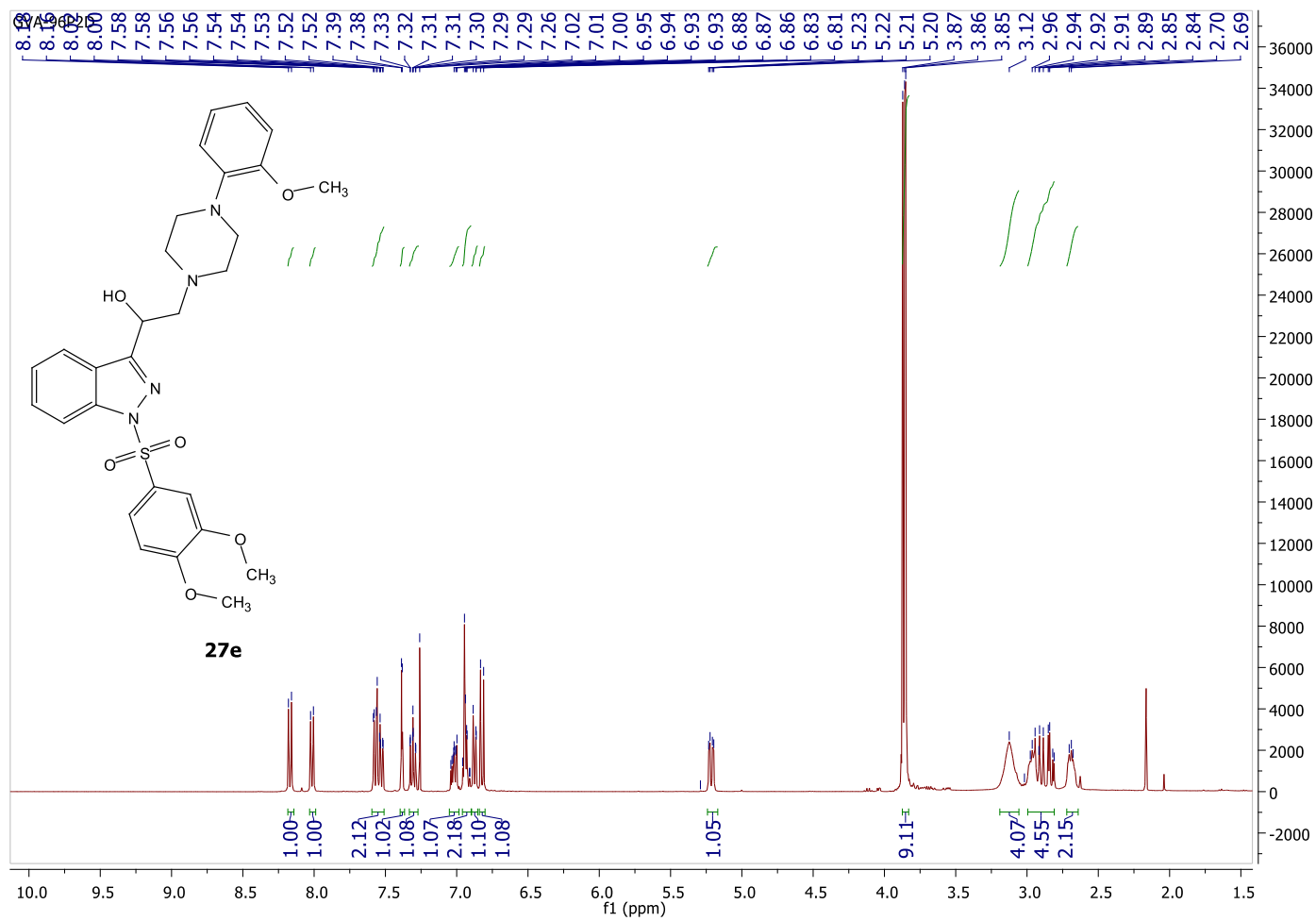


Figura 112. Espectro RMN ¹H de 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1H-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27e**) en CDCl₃.

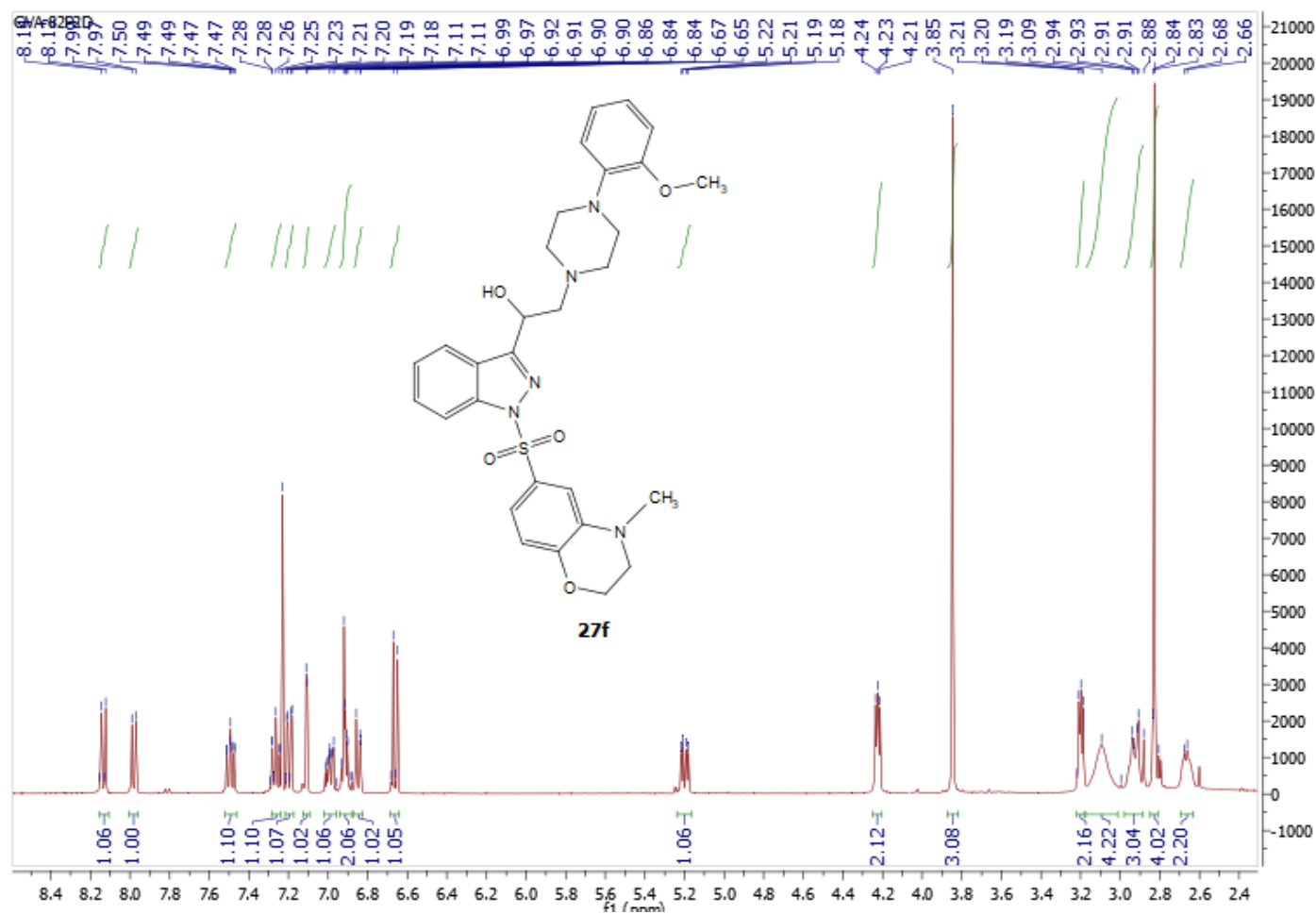


Figura 113. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-1-(1-((4-metill-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il) etan-1-ol (**27f**) en CDCl₃.

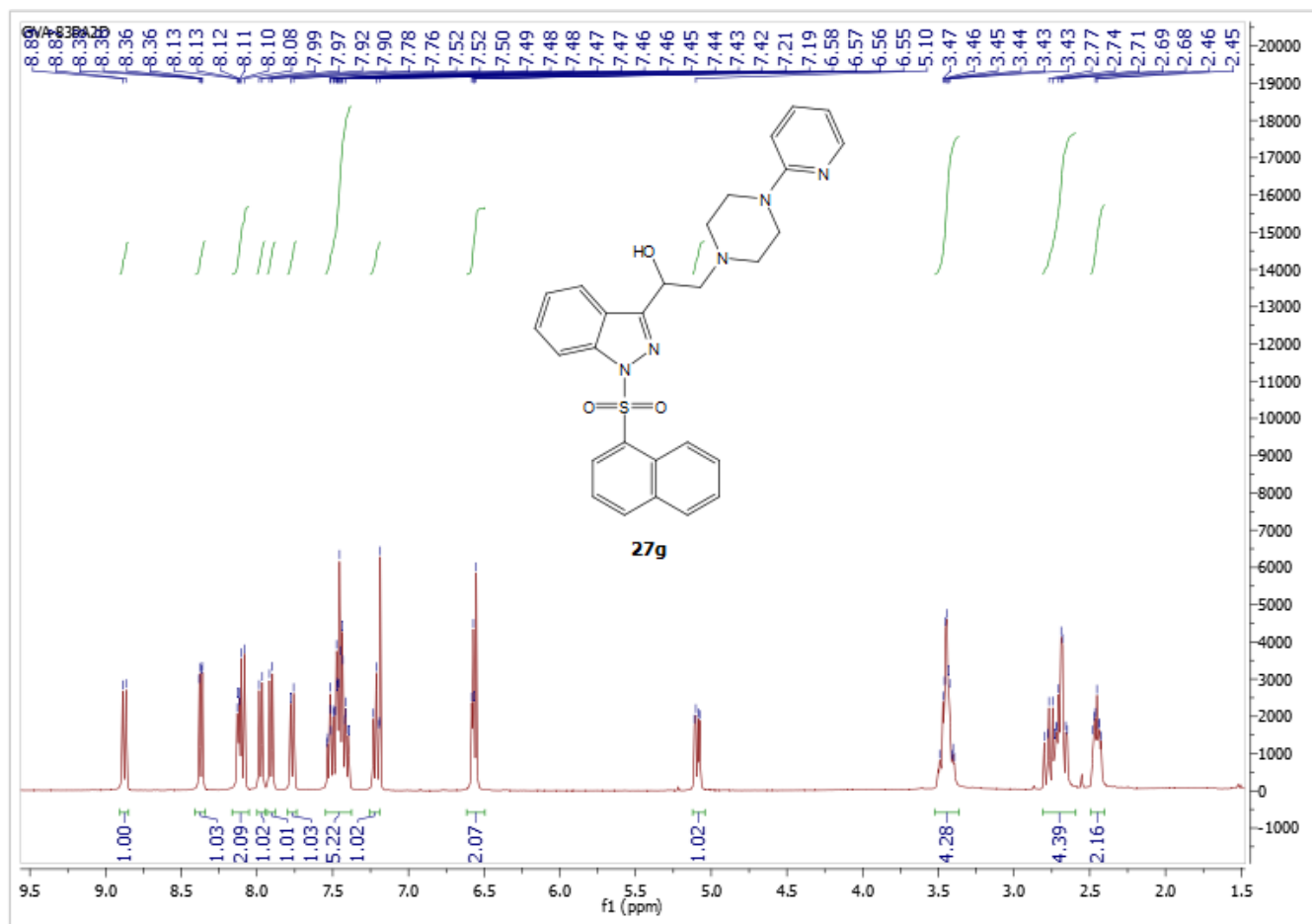
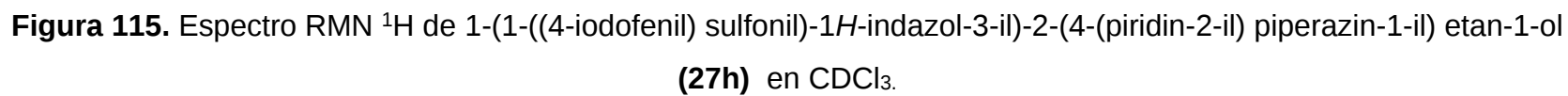


Figura 114. Espectro RMN ¹H de 1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27g**) en CDCl₃.



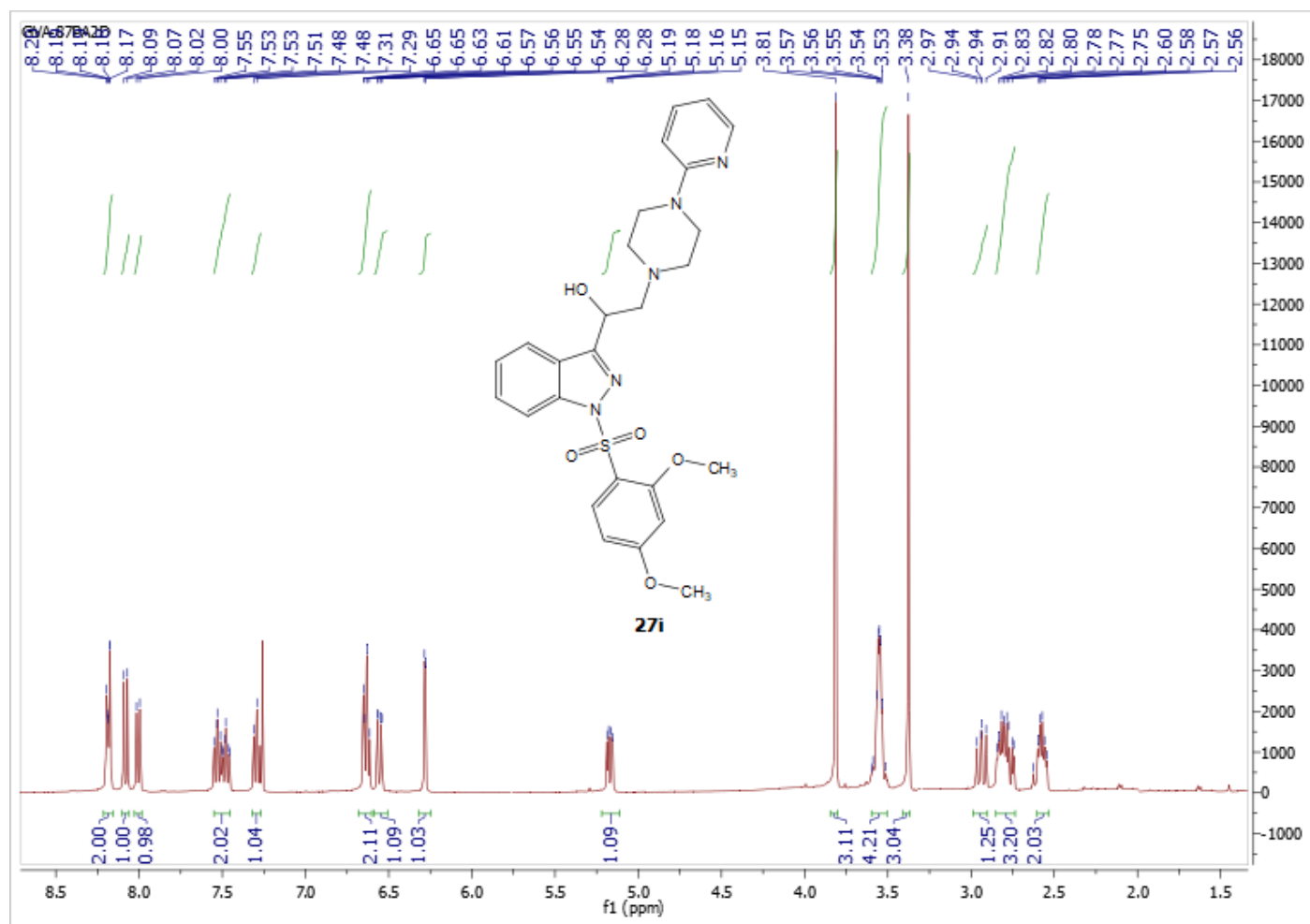


Figura 116. Espectro RMN ¹H de 1-(1-((2,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27i**) en CDCl₃.

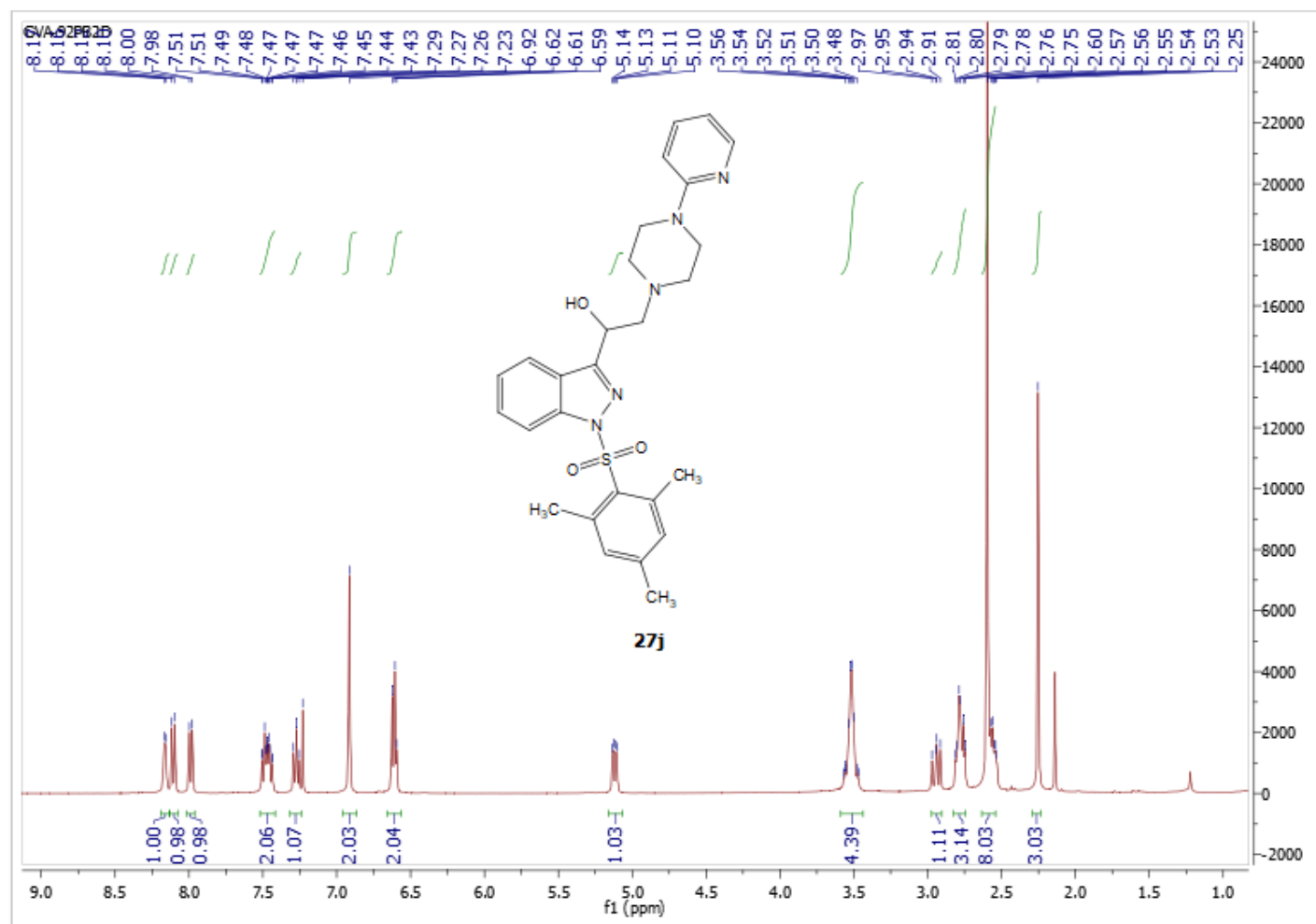


Figura 117. Espectro RMN ¹H de 1-(1-(mesitilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(píridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27j**) en CDCl₃.

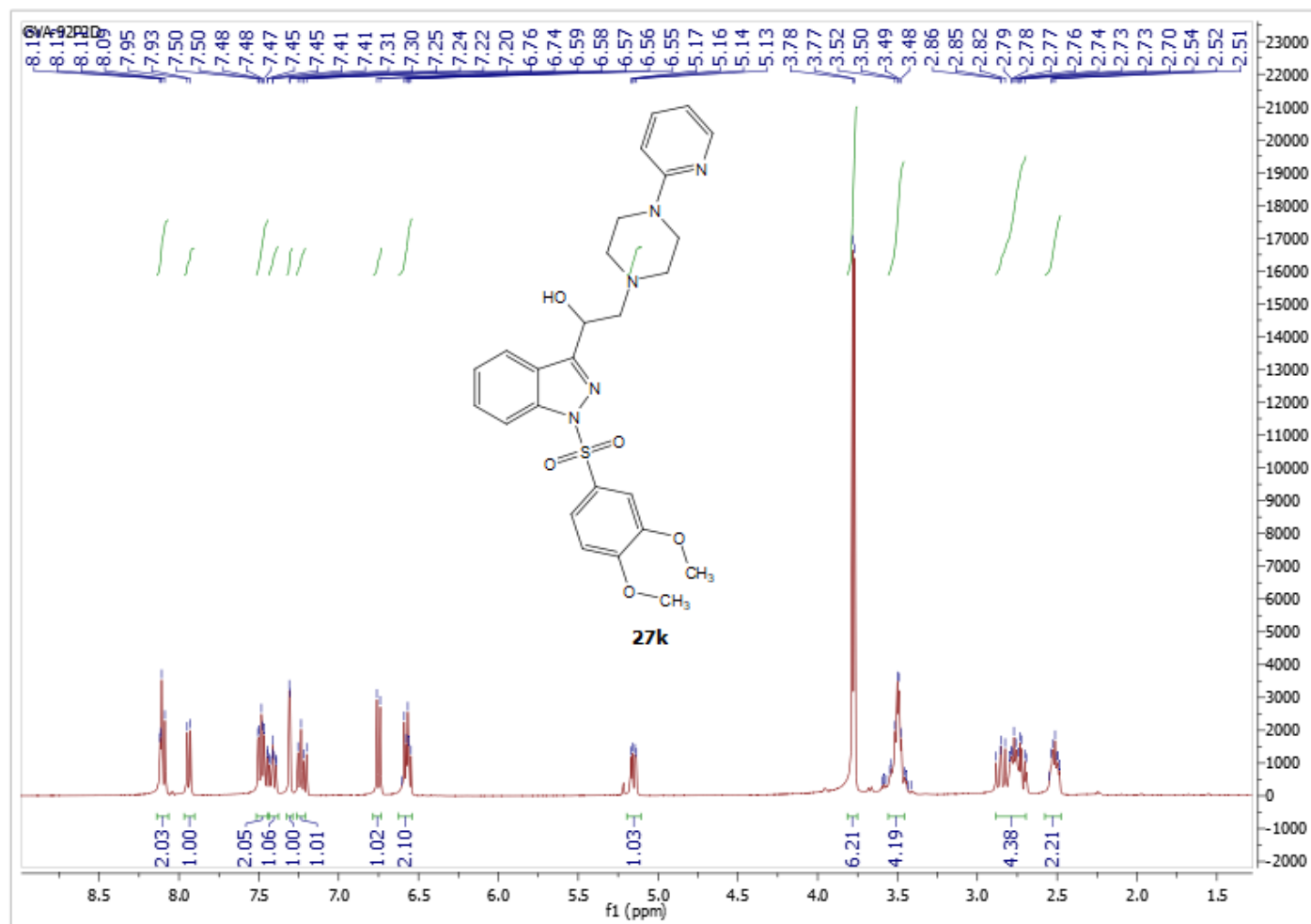


Figura 118. Espectro RMN ¹H de 1-(1-((3,4-dimetoxifenil) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27k**) en CDCl₃.

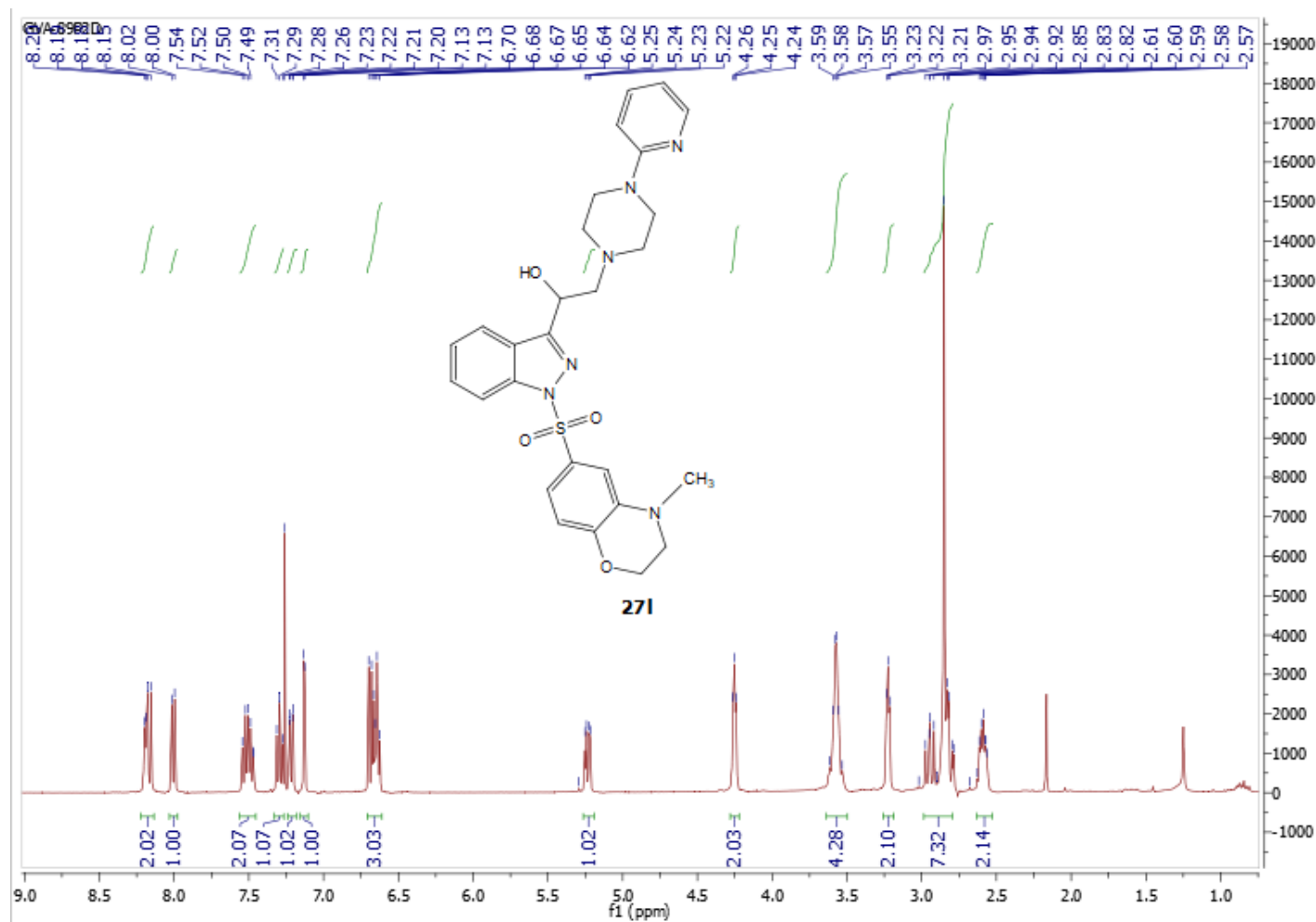


Figura 119. Espectro RMN ^1H de 1-(1-((4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*] [1,4] oxazin-6-il) sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il) etan-1-ol (**27I**) en CDCl_3 .

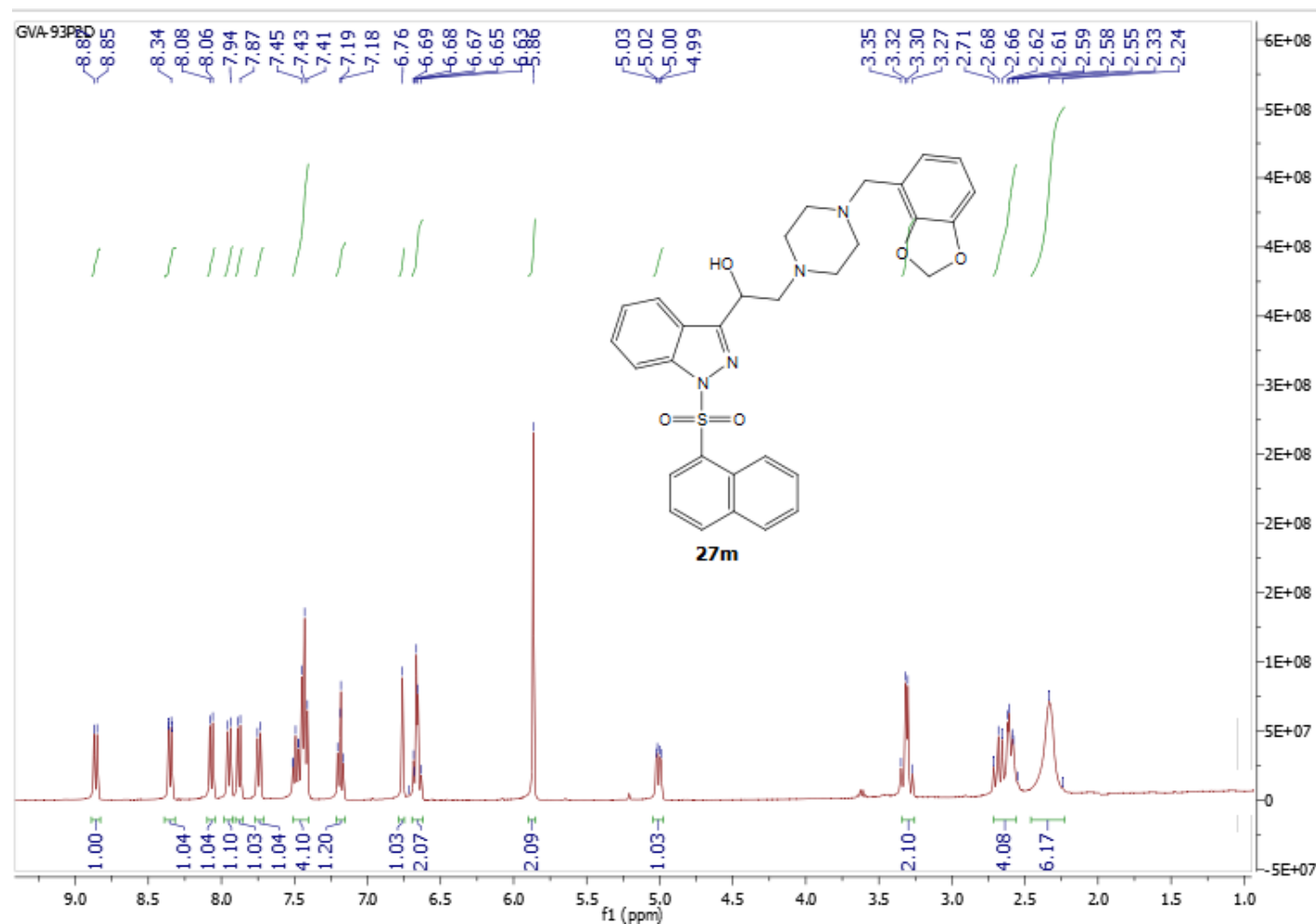


Figura 120. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil) perazin-1-il)-1-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1H-indazol-3-il) etan-1-ol (**27m**) en CDCl₃.

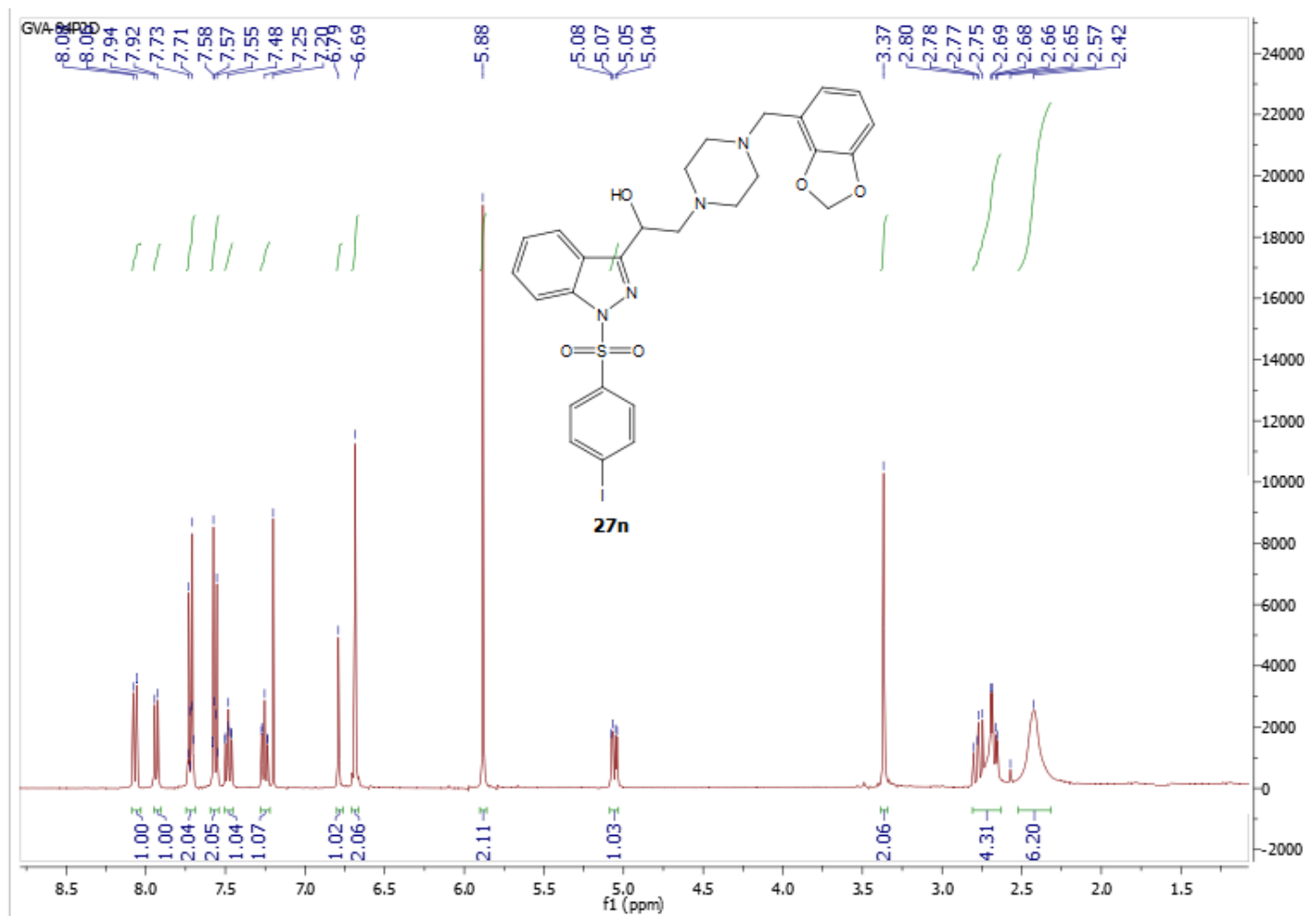


Figura 121. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-((4-iodofenil)sulfonil)-1H-indazol-3-il)etan-1-ol (**27n**) en CDCl₃.

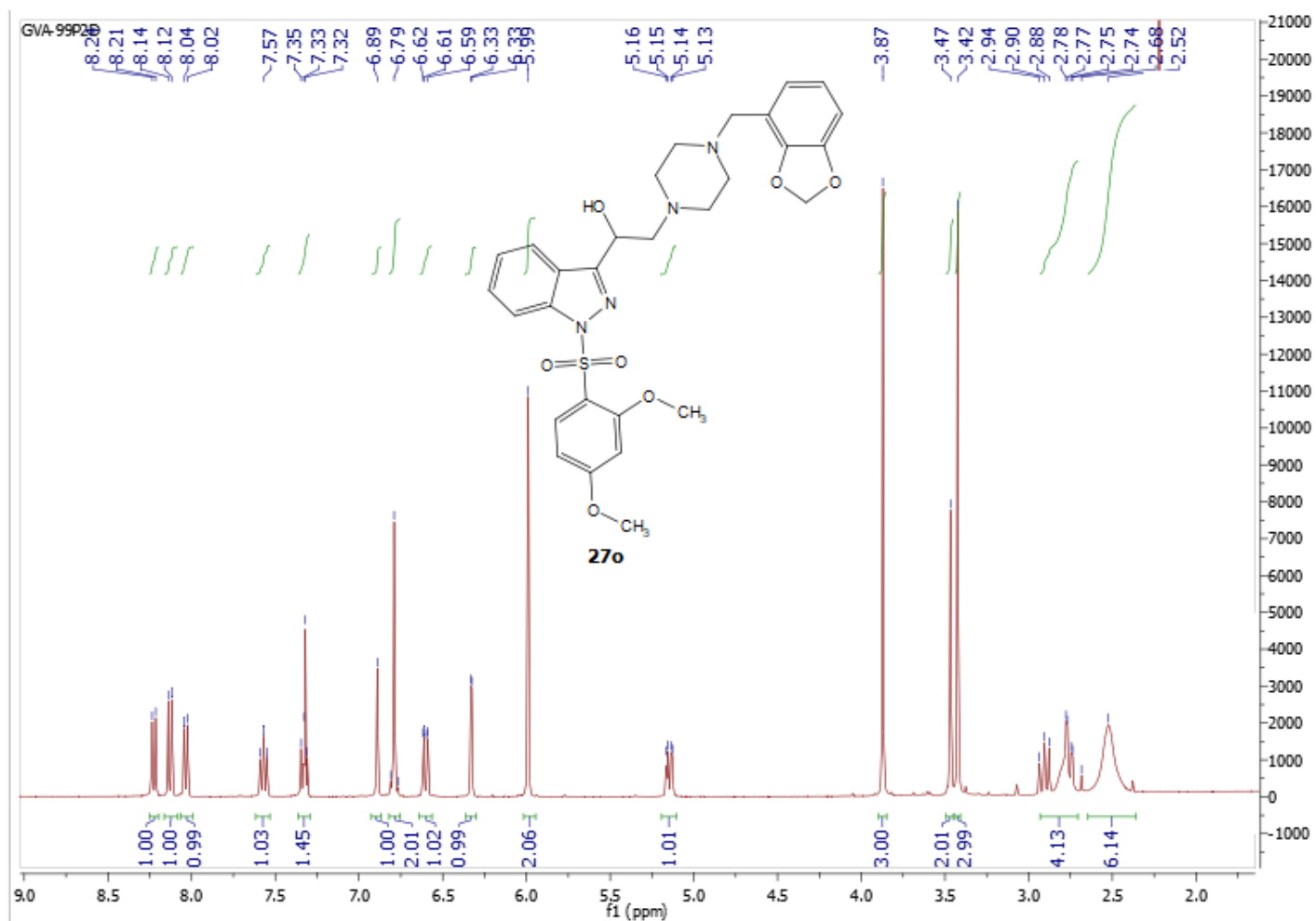


Figura 122. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-((2,4-dimetoxifenil)sulfonil)-1H-indazol-3-il)etan-1-ol (**27o**) en CDCl₃.

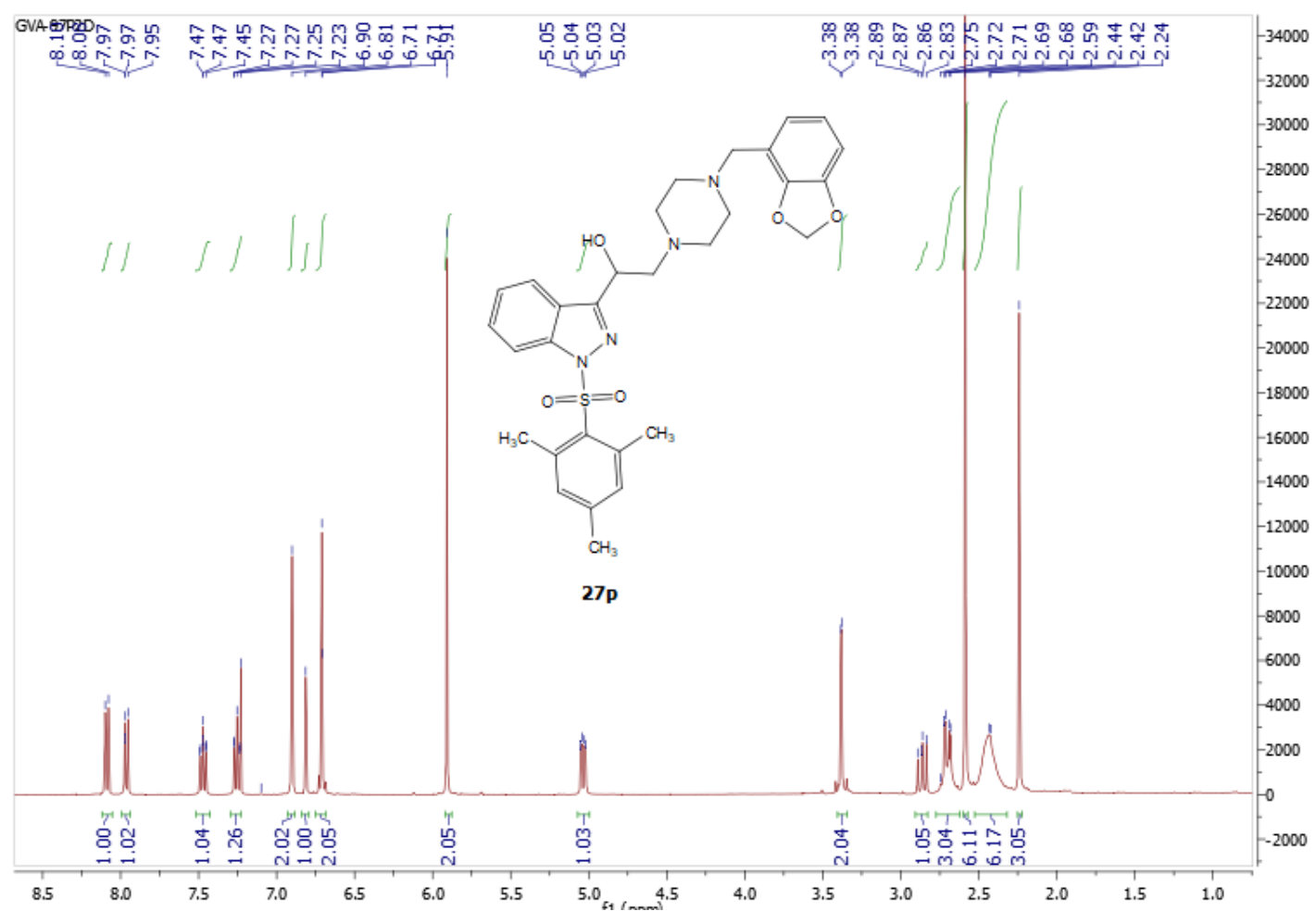


Figura 123. Espectro RMN ¹H de 2-(4-(benzo [d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-(1-(mesitilsulfonil)-1*H*-indazol-3-il)etan-1-ol (**27p**) en CDCl₃.

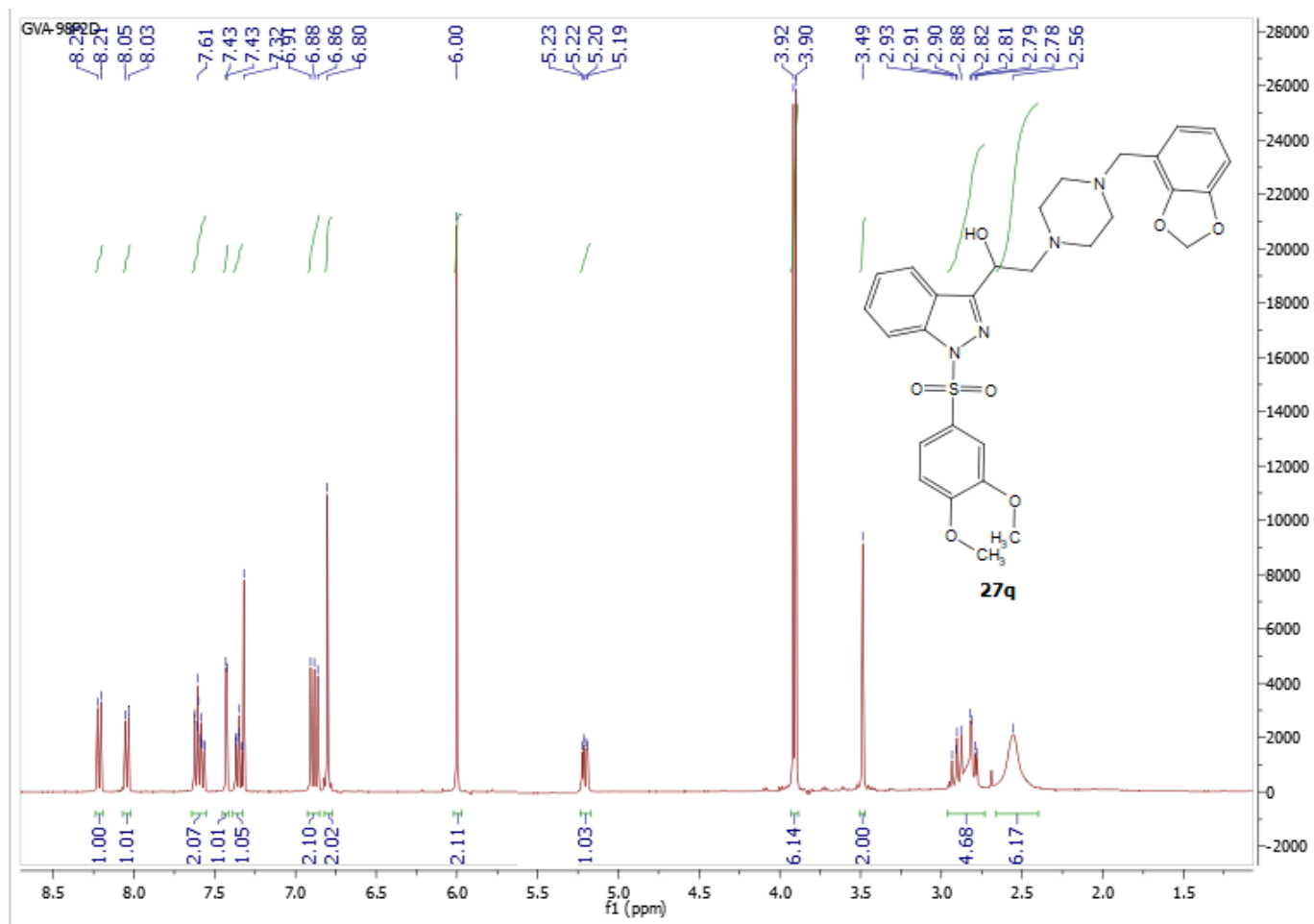


Figura 124. Espectro RMN ^1H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-1-((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)-1*H*-indazol-3-il)etan-1-ol (**27q**) en CDCl_3 .

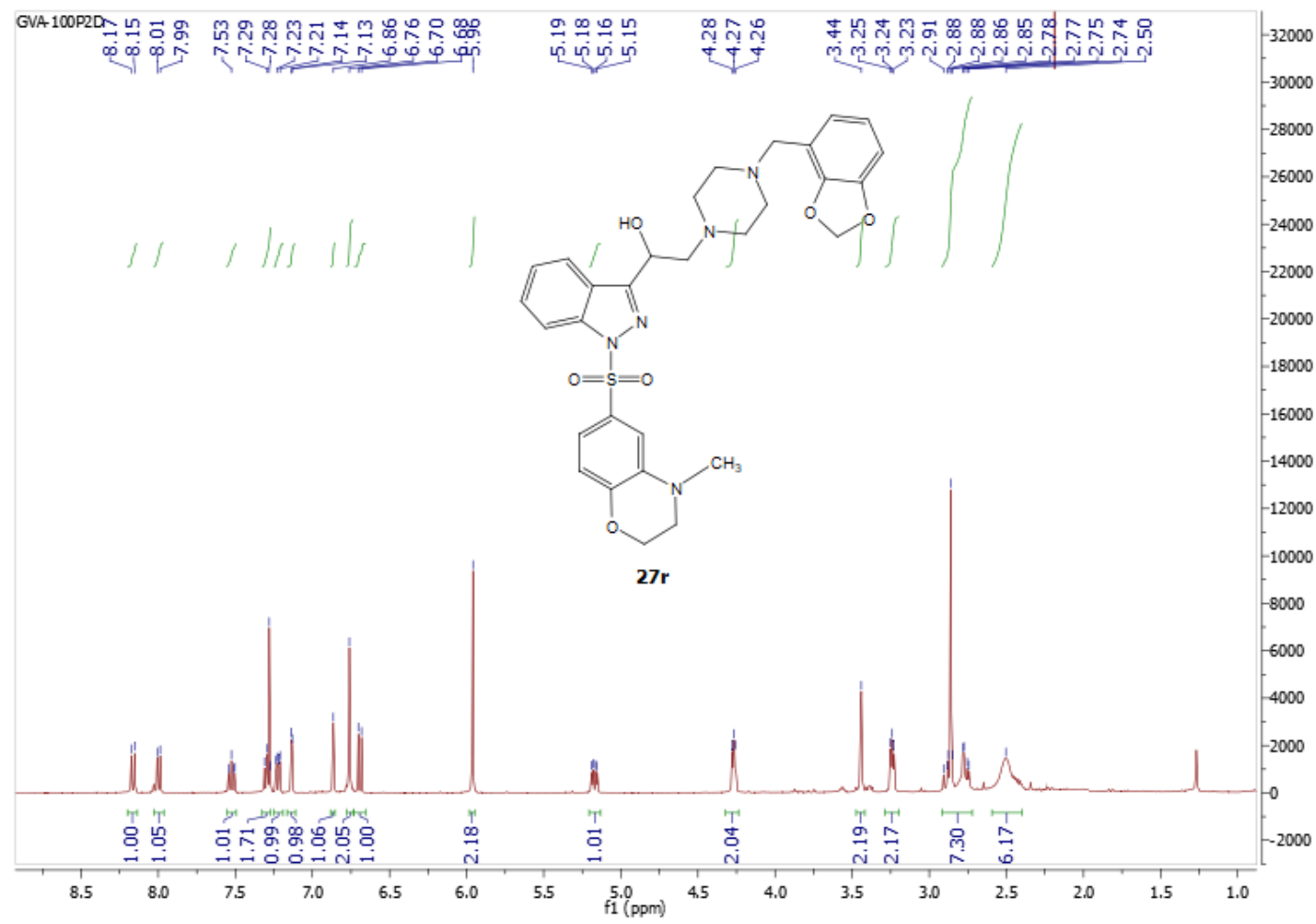


Figura 125. Espectro RMN ^1H de 2-(4-(benzo[d][1,3] dioxol-4-ilmetil) piperazin-1-il)-1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxazin-6-il)sulfonil)-1H-indazol-3-il)etan-1-ol (**27r**) en CDCl_3 .

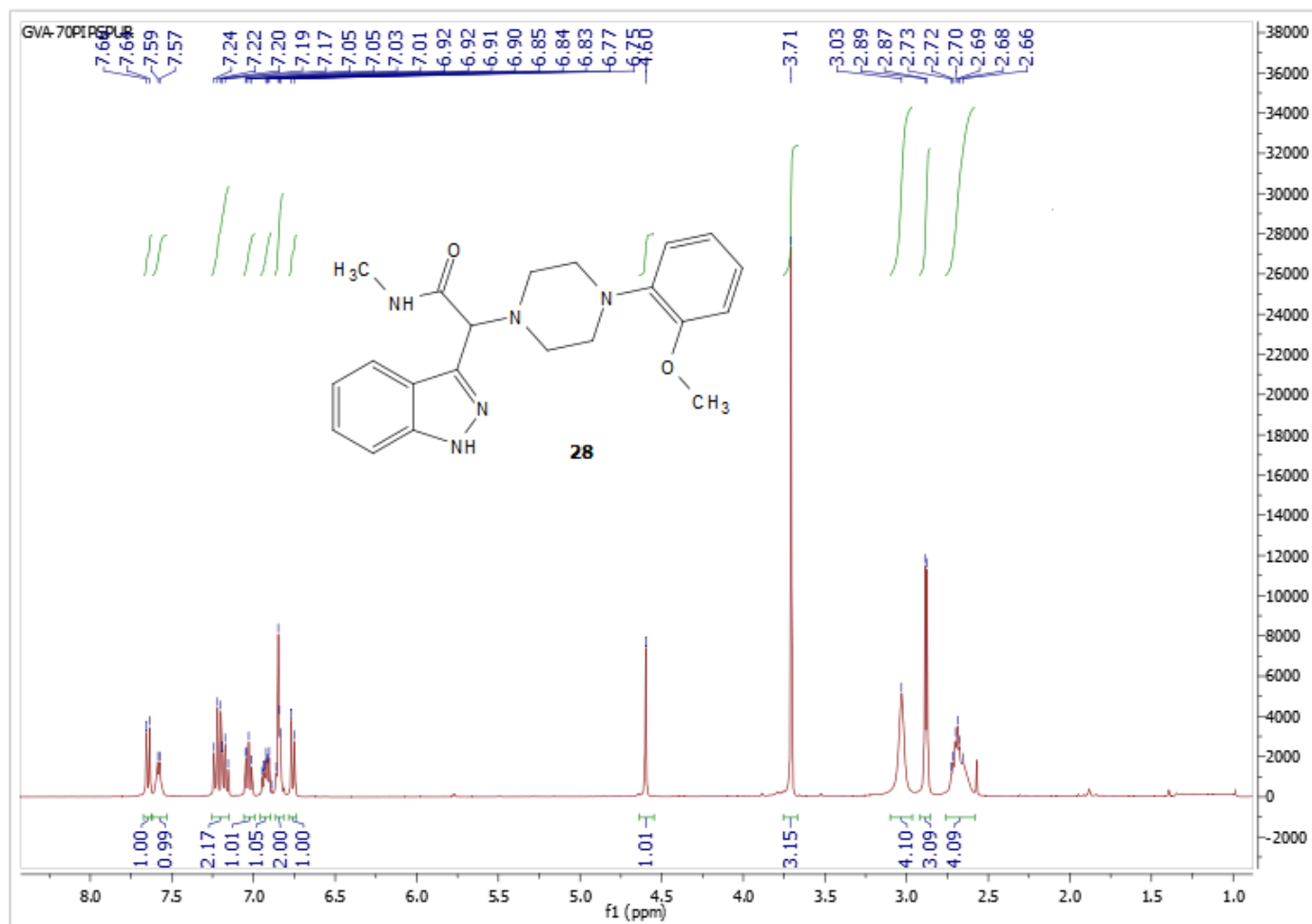


Figura 126. Espectro RMN ^1H de 2-(1*H*-indazol-3-il)-2-(4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il)-*N*-metilacetamida (**28**) en CDCl_3 .

4.3.2 Análisis espectroscópico de la serie compuestos *N*-arilsulfonilpiperazinilindazoles (27a-27r)

Los compuestos finales **27a-27r** fueron obtenidos a partir de la protección de las cetonas **25a-25c** con cloruros de sulfonilo comerciales, seguido de la posterior reducción del grupo ceto utilizando borohidruro de sodio. La caracterización de las moléculas finales obtenidas fue realizada por medio de espectroscopía de IR y de espectroscopía de ^1H -RMN en 1D y 2D, en donde se observaron claras diferencias con respecto a los precursores. Las principales evidencias de la obtención de la serie de compuestos *N*-arilsulfonilpiperazinilindazoles pueden ser explicadas a partir del análisis general de las técnicas espectroscópicas utilizadas:

Espectroscopía de IR:

La protección de las cetonas **25a-25c** utilizando cloruros de sulfonilo comerciales se pudo evidenciar claramente en el análisis de los respectivos espectros de IR, en donde se aprecia la desaparición de la señal ancha correspondiente al estiramiento N-H indazólico ($3174\text{-}3153\text{ cm}^{-1}$) y la aparición de 2 nuevas señales agudas e intensas comprendidas en un rango de $1389\text{-}1359\text{ cm}^{-1}$ y $1188\text{-}1172\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, correspondientes a los estiramientos típicos para una sulfonamida. Por otra parte, la reducción del grupo ceto que da origen a los compuestos *N*-arilsulfonilpiperazinilindazoles se evidencia claramente por la desaparición del estiramiento C=O del grupo carbonilo cetónico ($1682\text{-}1671\text{ cm}^{-1}$) y por la aparición de una nueva señal ancha ($3498\text{-}3338\text{ cm}^{-1}$), la cuál corresponde al estiramiento O-H característico de la función alcohol.

Espectroscopía de RMN ^{13}C

Las principales evidencias que se observaron en el espectro de RMN de ^{13}C para la protección de las cetonas **25a-25c** con cloruros de sulfonilo comerciales, fueron la aparición de una nueva familia de señales de carácter aromático sobre los 100 ppm y la aparición de señales alifáticas para el caso de los cloruros de sulfonilo que contienen grupos metilo o grupos metoxilos respectivamente. Por otra parte, en todos los casos se evidenció la desaparición de la señal correspondiente al grupo carbonilo cetónico alrededor de 192 ppm y la aparición de una nueva señal alrededor de 65 ppm correspondiente al carbono alifático que contiene un grupo hidroxilo, lo cual es evidencia inequívoca del éxito en la formación de los compuestos *N*-arilsulfonilpiperazinilindazoles finales.

Espectroscopía de RMN ^1H

Las principales evidencias que se observaron en el espectro de RMN de ^1H para la protección de las cetonas **25a-25c** con cloruros de sulfonilo comerciales, fueron la aparición de una nueva familia de señales aromáticas, características dependiendo de la arilpiperazina utilizada en cada serie de derivados, mientras que también, se observó la aparición de nuevas señales alifáticas en el caso de los cloruros de sulfonilo que contienen grupos metilo o metoxilo respectivamente. En el caso de la reducción del grupo carbonilo cetónico al respectivo alcohol alifático, no fue posible observar el hidrógeno de la función alcohol, el cual al ser relativamente ácido, se intercambia rápidamente con el deuterio proveniente del cloroformo deuterado utilizado como solvente en los análisis de RMN. Sin embargo, evidencia para la reducción del grupo ceto fue fácilmente identificable para todos los arilsulfonilpiperazinilindazoles obtenidos, ya que se observó para cada uno de ellos, la aparición de una nueva señal (*dd*) integrando para 1H, alrededor de los 5 ppm, la cual corresponde al protón sobre el átomo de carbono terciario

que contiene la función hidroxilo. Un factor bastante interesante para mencionar es la pérdida de la simetría para algunas señales correspondientes a los protones alifáticos de las moléculas finales obtenidas. Previamente, se observó que los protones piperazínicos para las cetonas precursoras **25a-25c** se encuentran divididos en 2 señales (singuletes anchos), integrando cada uno para 4 protones respectivamente. Sin embargo, para el caso de los alcoholes finales **27a-27r**, se observaron los hidrógenos piperazínicos separados en 3 señales: una señal integrando para los 4 hidrógenos, correspondientes a los hidrógenos sobre los átomos de carbono piperazínicos más cercanos a la porción aromática y otras 2 señales integrando para 2 hidrógenos cada una, que dan cuenta de 2 protones correspondientes a los protones contenidos sobre los átomos de carbono piperazínicos más cercanos a la parte alifática de la molécula. La eventual separación de los hidrógenos piperazínicos contenidos sobre los átomos de carbono simétricos, da cuenta que estos hidrógenos no poseen el mismo entorno químico debido a una interacción con alguna otra parte de la molécula. Otro ejemplo de esto, son los hidrógenos contenidos sobre el átomo de carbono metilénico, los cuales presentan una muy alta multiplicidad, y, además, para algunos derivados, estos hidrógenos se separan en 2 señales diferentes, cada una integrando para 1 hidrógeno respectivamente. Esta evidencia da cuenta de que en algunos casos estos hidrógenos, a pesar de estar contenidos sobre el mismo átomo de carbono, no son equivalentes. Esta anomalía, llevó a hipotetizar que probablemente se estuviera formando un puente de hidrógeno entre el hidrógeno de la función hidroxilo y un átomo de nitrógeno básico contenido en la molécula, fijando de esta forma la estructura, lo cual disminuiría la libertad conformacional en una zona determinada. En búsqueda de respaldar esta hipótesis, se realizaron análisis de espectroscopía NOESY sobre algunos de los compuestos finales, con el fin de analizar la interacción de los protones en el espacio. Los resultados obtenidos, si bien no son concluyentes, muestran que para el caso del derivado **27k**, existe interacción entre uno de los hidrógenos de la porción

metilénica y los hidrógenos contenidos sobre uno de los átomos de carbono piperazínicos cercanos, lo cual sugiere un puente de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo hidroxilo y el átomo de nitrógeno piperazínico básico (Figura 127, A). Por otra parte, para el caso particular del derivado **27i**, se observó una interacción de uno de los hidrógenos metilénicos con el hidrógeno indazólico en posición 4, lo cuál sugiere que existe un puente de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo hidroxilo con el átomo de nitrógeno 2 del anillo indazol, el cuál es básico debido a su naturaleza piridínica (Figura 127, B)

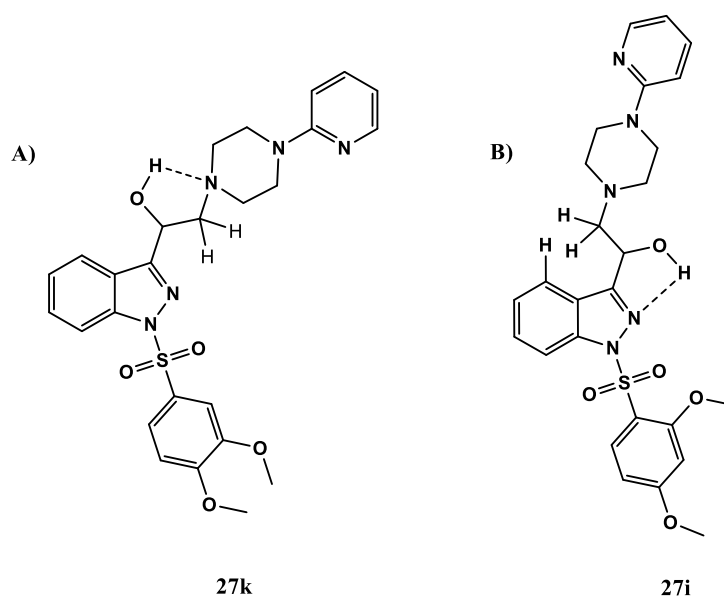


Figura 127. Representación de posibles puentes de hidrógeno para los derivados **27k** y **27i**.

Si bien, serían necesarios más análisis para poder determinar de forma exacta como se fija cada una de las estructuras de los compuestos finales **27a-27r**, los experimentos NOESY realizados sugiere que no existe una conformación preferida para estos derivados. Si bien, la espectroscopía de RMN ^1H demuestra que la identidad de los compuestos *N*-arilsulfonilpiperazinilindazoles es irrefutable, las interacciones intermoleculares que determinan la conformación de cada derivado en

particular dependerán de la naturaleza de los distintos sustituyentes y de los efectos estéricos y electrónicos que tengan estos sobre la molécula.