



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 502**

51 Int. Cl.:
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02774629 .6**
96 Fecha de presentación : **19.09.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1432416**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

54 Título: **Derivados de aminoindazol activos como inhibidores de quinasa, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **26.09.2001 US 962162**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2011

73 Titular/es: **Pfizer Italia S.R.L.**
Strada Statale 156 Km. 50
04010 Latina, IT

72 Inventor/es: **Amici, Raffaella;**
D'Anello, Matteo;
Martina, Katia;
Salom, Barbara y
Vulpetti, Anna

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 502 T3

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

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a los derivados de aminoindazol activos como inhibidores de quinasa y, más en particular, se refiere a derivados de 3-amino-indazol, a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como agentes terapéuticos, en particular en el tratamiento de enfermedades ligadas a proteína quinasas desreguladas.

El malfuncionamiento de las proteína quinasas (PK) es el marcador de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes involucrados en los cánceres humanos codifican para las PK. Las actividades aumentadas de las PK también están implicadas en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación celular de tejido liso vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis posquirúrgica y restenosis.

Las PK también están implicadas en las afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también pueden cumplir un papel mayor en la patogénesis y el desarrollo de los trastornos neurodegenerativos.

Para una referencia general al malfuncionamiento o desregulación de las PK véase, por ejemplo Current Opinion en Chemical Biology 1999,3, 459 - 465.

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos que son útiles en la terapia como agentes contra un huésped de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad de proteína quinasa desregulada.

Otro objeto es proporcionar compuestos que están dotados de actividad inhibidora de proteína quinasa múltiple.

En la actualidad los presentes inventores han descubierto que algunos derivados 3-aminoindazol, de aquí en adelante mencionados abreviados como derivados de indazol o indazoles, están dotados de actividad inhibidora de proteína quinasa múltiple y de este modo son útiles en la terapia en el tratamiento de enfermedades asociadas con proteína quinasas desreguladas.

Más específicamente, los indazoles de la presente invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres que incluyen, pero sin limitación: carcinoma tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluyen cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, que incluyen carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y

linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, que incluyen leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi

Debido al papel clave de las PK en la regulación de la proliferación celular, estos indazoles también son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos proliferativos celulares tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación celular de tejido liso vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis posquirúrgica y restenosis.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tal como sugiere el hecho de que cdk5 esté involucrado en la fosforilación de la proteína tau (J. Biochem., 117, 741-749, 1995).

Los compuestos de la presente invención, como moduladores de la apoptosis, también pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, infecciones virales, prevención del desarrollo del SIDA en los individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para inhibir la angiogénesis y metástasis tumorales.

Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (cdk) y también como inhibidores de otras proteína quinasas tal como, por ejemplo, proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, weel kinase, Src, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, y de este modo son efectivos en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteína quinasas.

Varios indazoles y aminoindazoles son conocidos en la técnica como intermediarios sintéticos o químicos, como estabilizadores de polímero, como agentes terapéuticos e incluso como inhibidores de proteína quinasa.

Como un ejemplo, algunos alquilamino-indazoles se desvelan en el documento US 28939 (reedición de US 3,133,081) por Smithkline Co., como dotados de actividad relajante muscular y analgésica; entre ellos están 3-metilamino-5-trifluorometil-indazol y 3-dietilamino-5-trifluorometil-indazol.

Los derivados de N,N'-urea cíclicos que portan grupos 3-aminoindazol se desvelan en

Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8(7), 715-720 como inhibidores de proteasa de VIH.

Los derivados de diaril-urea útiles en el tratamiento de enfermedades diferentes de cáncer se desvelan como inhibidores de quinasa p38 en el documento WO 99/32111 por Bayer Co.; entre los compuestos específicamente ejemplificados en esta se halla N-[4-[(piridil-4-il)oxi]fenilo]-N'-[6-cloro-(indazol-3-il)]-urea.

Los derivados de imidazopiridina adicionalmente sustituidos con restos arilo, por ejemplo, por indazolil-aminocarbonil-fenilo, se desvelan como antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF) en el documento WO 91/17162 por Pfizer Ltd.

Los compuestos de indazol adicionalmente sustituidos en la posición 3 con grupos diferentes de amino o sus derivados se desvelan en el documento WO 01/02369 por Agouron Pharmaceuticals Inc., como poseedores de actividad inhibidora de proteína quinasa. Los mercapto-cianoacrililamino- o alquiltio-cianoacrililamino-heterociclos se desvelan como agentes útiles en el tratamiento de los trastornos asociados con aumento de crecimiento celular en el documento US 5.714.514 por Hoechst.

Los derivados de 1-acilamino-3-(N-arilsulfonil-N-alcoxi-amino)-2-hidroxi-propano, en el que el resto arilo también comprende grupos indazol, se desvelan como inhibidores de aspartil proteasa del VIH en el documento WO 99/65870 por Vertex Pharmaceuticals Inc.

Algunos otros derivados de indazol específicos son conocidos como agentes terapéuticos: en particular, 3-[3-(morfolin-4-il)propionilamino]-indazol, 3-(N,N,-dietilamino)-propilamino-5-metoxi-indazol, 3-[(3-metil)morfolin-4-il]-propilamino-5-metoxi-indazol, 3-(N,N,-dietilamino)-propilamino-5-metil-indazol y 3-[(3-metil)morfolin-4-il]-propilamino-5-metil-indazol se desvelan como poseedores de actividad analgésica y anti-inflamatoria [véase los documentos US 4.751.302 y JP-A-60061569 por Asahi Chemical Industry]; 3-[(2-hidroxifenil)carbonilamino]-indazol se desvela como agente antimicrobiano [véase Pharmazie (1990), 45(6), 441-2]. Varios otros indazoles, desvelados principalmente como intermediarios químicos o para fines diferentes de terapéuticos, por ejemplo estabilizadores de polímeros, agentes blanqueadores, colorantes y similares, son conocidos en la técnica.

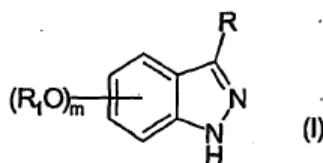
Entre ellos son: 3-(etoxicarbonilamino)-indazol [véase Chemical Abstracts 92(1980):215400]; 3-acetilamino-indazol y 3-benzoilamino-indazol [véase J. Org. Chem. (1996), 61(24), 8397-8401]; 3-butilamino-indazol, 3-[(4-clorofenil)carbonilamino]-indazol, 3-[(4-metilfenil)carbonilamino]indazol y 3-[(3,3-difenil)propionilamino]indazol [véase Acta Chim. Hung. (1990), 127(6), 795-802]; 3-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)carbonilamino]-indazol [véase J. Heterocycl Chem. (1974), 11(4), 623-6]; 3-[(4-nitrofenil)carbonilamino]-indazol y 3-(fenilacetilamino)-indazol [véase J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1982), (3), 759-66]; 3-[(2-aminofenil)carbonilamino]-indazol y 3-[(2-nitrofenil)carbonilamino]-indazol [Heterocycles (1996),

43(11), 2385-2396]; 3-[(4-cloro-2-nitrofenil)carbonilamino]-indazol, 3-[(2-amino-4-clorofenil)carbonilamino]-indazol, 3-[(2-amino-5-clorofenil)carbonilamino]-indazol y 3-[(3-cloro-6-nitrofenil)carbonilamino]-indazol [véase Arch. Pharm. (1999), 332 (9), 317-320]; 3-(acetilamino)-5-amino-indazol [véase US 3,316,207 por Farbwerke Hoechst A.G.]; 3-dimetilamino-5-trifluorometil-indazol [véase DE-A-2458965 por Bayer A.G.]; 3-fenilamino-6-metil-indazol, 3-fenilamino-, 3-(4-cloro)fenilamino-, 3-(4-metil)fenilamino-, 3-(3-metil)fenilamino- y 3-(4-aminosulfonyl)fenilamino-5-metil-indazol [véase Chemical Abstracts 78(1973):136158]; 3-[(1-hidroxi-2-metil)-2-propil]amino-6,7-dimetoxi-indazol [véase US 4,864,032 por Ortho Pharmaceutical Co.]. Además, se desvelan 3-ftalimido-indazol y 4-cloro-3-ftalimido-indazol como intermediarios sintéticos en la preparación de agentes farmacéuticos que tienen actividad analgésica y antiinflamatoria, en el documento US 4.751.302 por Asahi Chemical Industry Co.

Las sulfonilaminoindazoles y, más particularmente, alquiloifenilsulfonilamino-indazoles de cadena larga se desvelan como compuestos formadores de colorante ciano en el documento JP-A-08022109, por Heisei.

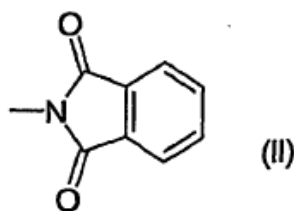
Numerosas clases de compuestos pirazol útiles como inhibidores de proteína quinasa también se desvelan por Vertex Pharmaceuticals Inc. en una variedad de solicitudes de patente tales como WO 02/62789, WO 02/59112, WO 02/59111, WO 02/57259, WO 02/50066, WO 02/50065, WO 02/22608, WO 02/22607, WO 02/22606, WO 02/22605, WO 02/22604, WO 02/22603 y WO 02/22601.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso para fabricar un medicamento para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad de proteína quinasa alterada, por la administración a un mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un aminoindazol representado por la fórmula (I)



en el que

R se selecciona del grupo que consiste en -NHCOR', -NHCONHR', -NHCONR'R'', -NHSO₂R' o -NHCOOR', en el que R' y R'' son, cada uno de modo independiente, un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo o alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilalquilo C₁-C₆ de 5 o 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R es un grupo ftalimido de fórmula (II) siguiente



cualquier R_1 , si está presente, está en la posición 5 o 6 del anillo indazol y representa un grupo, opcionalmente también sustituido, como se expuso anteriormente para R' o R'' ;

m es 0 o 1;

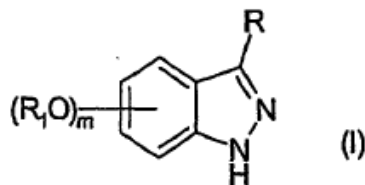
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida del uso descrito antes, la enfermedad causada por y/o asociada con una actividad de proteína quinasa alterada se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos celulares, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos. Los tipos específicos de cáncer
10 que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos del linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

En otra realización preferida del procedimiento descrito antes, el trastorno proliferativo
15 celular se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación celular de tejido liso vascular asociado con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis posquirúrgica y restenosis.

Además, el uso objeto de la presente invención, también proporciona inhibición de la
20 angiogénesis y metástasis tumoral.

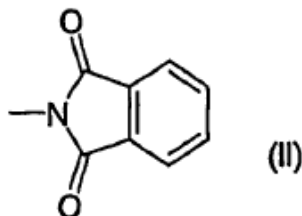
La presente invención además proporciona un derivado de aminoindazol representado por la fórmula (I)



en el que

25 R se selecciona del grupo que consiste en $-NHCOR'$, $-NHCONHR'$, $-NHCONR'R''$, $-NHCO_2R'$ o $-NHCOOR'$, en el que R' y R'' son, cada uno de modo independiente, un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueno o alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6

o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclil alquilo C₁-C₆ de 5 o 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R es un grupo ftalimido de la siguiente fórmula (II)



5 cualquier R₁, si está presente, está en la posición 5 o 6 del anillo indazol y representa un grupo, opcionalmente también sustituido, como se expuso anteriormente para R' o R";

m es 0 o 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

10 con las condiciones que:

a) cuando R es -NHCOR' y m es 0, entonces R' es diferente de metilo, n-propilo, bencilo, 2,2-difeniletilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, o fenilo opcionalmente sustituido con cloro, hidroxilo, metilo, nitro o amino;

b) cuando R es -NHCOOR' y m es 0, entonces R' es diferente de etilo;

15 c) el compuesto 3-ftalimido-indazol está excluido.

d) cuando m es 0 y R es -NHCOR', -NHSO₂R' o -NHCOOR', entonces R' no es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₅ o arilalquilo C₁-C₆.

20 Los compuestos de fórmula (I), objeto de la presente invención, pueden tener átomos de carbono asimétricos y en consecuencia pueden existir como mezclas racémicas o como isómeros ópticos individuales.

Por consiguiente, todos los isómeros posibles y sus mezclas y tanto los metabolitos como los bioprecusores farmacéuticamente aceptables (mencionados de otro modo como profármacos) de los compuestos de fórmula (I), así como cualquier método terapéutico de tratamiento que los comprende, también están dentro del ámbito de la presente invención.

25 En la presente descripción, a menos que se indique de otro modo, con el término alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, se considera un grupo tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

30 Con el término alqueno o alquino C₂-C₆ lineal o ramificado se considera una cadena hidrocarbonada insaturada que tiene un enlace doble o triple tal como, por ejemplo, vinilo, etinilo, 1-propenilo, alilo, 1- o 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo y similares.

Con el término cicloalquilo C₃-C₆ se considera un grupo tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Con el término arilo se considera un mono-, bi- o poli-carbocíclico así como un hidrocarburo heterocíclico con de 1 a 4 restos anulares, sea fusionado o ligado entre sí por enlaces únicos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclico o heterocíclico es aromático.

Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo son, por ejemplo, fenilo, indanilo, bifenilo, α o β-naftilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantraceno, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, imidazopiridilo, 1,2-metileno-dioxifenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirrolil-fenilo, furilo, fenil-furilo, benzotetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, cromo-fenilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, tetrazolilo, tetrazolilfenilo, pirrolidinil-tetrazolilo, isoindolinil-fenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,6-difenil-piridilo, quinoxalinilo, pirazinilo, fenilo-quinolinilo, benzofurazanilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenilo-1,2,3-triazolilo, y similares.

Con el término heterociclilo de 5 o 6 miembros, en consecuencia se incluyen los grupos heterocíclico aromáticos también denominados como grupos arilo, también se consideran un carbociclo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan con 1 a 3 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente benzocondensados o sustituidos adicionalmente, son 1,3-dioxolano, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, y similares.

De acuerdo con los significados anteriores provistos para R₁, R' y R'', cualquiera de los grupos anteriores también pueden estar opcionalmente sustituido en cualquiera de las posiciones libres con uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos seleccionados de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), carboxi, ciano, alquilo, alquilo perfluorado, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, grupos amino y sus derivados tales como, por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido o arilureido; grupos carbonilamino y sus derivados tales como, por ejemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino; grupos hidroxilo y sus derivados tales como, por ejemplo, alcoxi, ariloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi o alquilideneaminooxi; grupos carbonilo y sus derivados tal como, por ejemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados azufrados tales como, por ejemplo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfoniloxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o di-alquilaminosulfonilo.

A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los grupos anteriores se puede sustituir

adicionalmente con uno o más de los grupos mencionados anteriormente. Entre estos últimos grupos y a menos que se especifique de otro modo en la presente descripción, con el término átomo de halógeno se considera un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

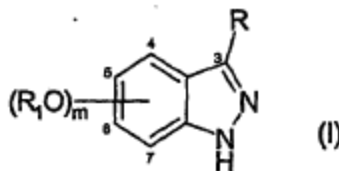
5 Con el término alquilo perfluorado se considera un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado como se definió anteriormente, en el que más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con átomos de flúor. Los ejemplos de grupos alquilo perfluorados son, por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo y similares.

10 A partir de los anteriores, es evidente para los expertos que cualquier grupo cuyo nombre ha sido identificado como nombre del compuesto tal como, por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, arilalcoxi, heterocicliloxi, heterociclilalcoxi, alquilcarboniloxi y similares, debe ser considerado como construido convencionalmente a partir de las partes de las que derivan.

A modo de ejemplo, el término heterociclilo-alquilo significa un grupo alquilo que está adicionalmente sustituido por un grupo heterociclilo, como se definió antes.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son las sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico, así como las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonates o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio o magnesio acíclico o cíclico aminas, preferentemente metilamina, etil-amina, dietilamina, trietilamina o piperidina.

25 A partir de lo anterior es claro para los expertos que dentro de los compuestos de fórmula (I), cuando m es 0 no existen grupo -OR₁, en consecuencia sin grupos R₁ unidos al esqueleto del indazol mediante el átomo de oxígeno. En tal caso, en consecuencia, las posiciones 5 o 6 de acuerdo con el sistema de numeración informado a continuación, están no sustituidos (o sustituidos con hidrógeno).



30 Por otro lado, cuando m es 1, un grupo -OR₁ (en consecuencia R₁) está presente en cualquiera de las posiciones 5 o 6 del anillo indazol.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de fórmula (I) en el que R es un grupo -NHCOR' y R', R₁ y m son como se definió antes.

5 Más preferido, dentro de esta clase, son los compuestos en el que m es 1 y R₁ está en cualquiera de las posiciones 5 o 6 del anillo indazol.

Aun más preferidos son los compuestos en el que R₁ y R' se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 o 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre.

10 Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de fórmula (I) en el que R es un grupo -NHCONHR' o -NHCONR'R", y R', R", R₁ y m son como se definió antes.

Más preferidos, dentro de esta clase, son los compuestos en el que m es 1 y R₁ está en cualquiera de las posiciones 5 o 6 del anillo indazol.

15 Aun más preferidos son los compuestos en el que R₁, R' y R" se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterocicilalquilo C₁-C₆ de 5 o 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de fórmula (I) en el que R es un grupo -NHSO₂R' y R', R₁ y m son como se definió antes.

Más preferidos, dentro de esta clase, son los compuestos en el que m es 1 y R₁ está en cualquiera de las posiciones 5 o 6 del anillo indazol.

25 Aun más preferidos son los compuestos en el que R₁ y R' se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre.

30 Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de fórmula (I) en el que R es un grupo -NHCOOR' y R', R₁ y m son como se definió antes.

Más preferidos, dentro de esta clase, son los compuestos en el que m es 1 y R₁ está en cualquiera de las posiciones 5 o 6 del anillo indazol.

35 Aun más preferidos son los compuestos en el que R₁ y R' se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 o 7 miembros con de 1 a 3

heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de fórmula (I) en el que R es un grupo ftalimido de fórmula (II) y R_1 y m son como se definió antes.

5 Más preferidos, dentro de esta clase, son los compuestos en el que m es 1 y R_1 está en cualquiera de las posiciones 5 o 6 del anillo indazol.

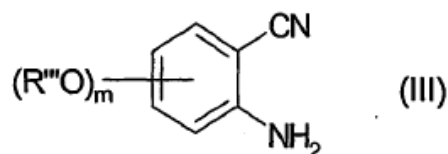
Aun más preferidos son los compuestos en el que R_1 se selecciona de alqueno C_2-C_6 , alquino C_3-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_6 , heterociclilo o heterociclil alquilo C_1-C_6 de 5 o 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 Los ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I), opcionalmente en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, se informan en la sección experimental.

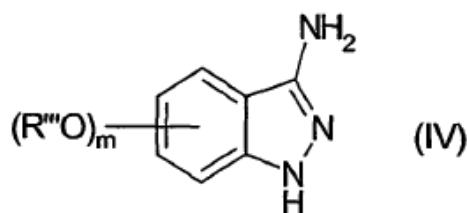
Como se expuso antes, es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para preparar los derivados de aminoindazol de fórmula (I).

15 En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables en el que R es como se definió antes pero diferente de un grupo ftalimido de fórmula (II), se pueden obtener por un procedimiento que comprende:

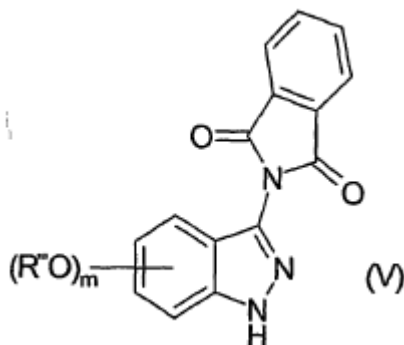
a) hacer reaccionar en condiciones ácidas un derivado de 2-amino-benzonitrilo de fórmula (III)



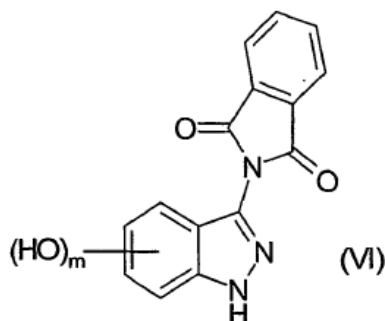
20 en el que m es como se definió anteriormente y, si está presente, R''' es un grupo metilo o bencilo; con nitrito de sodio en presencia de cloruro estañoso, para obtener un compuesto de fórmula (IV)



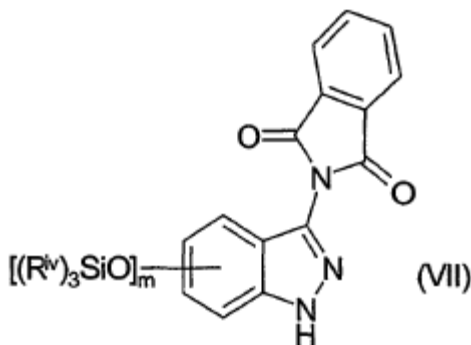
25 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con anhídrido ftálico para obtener un compuesto de fórmula (V)



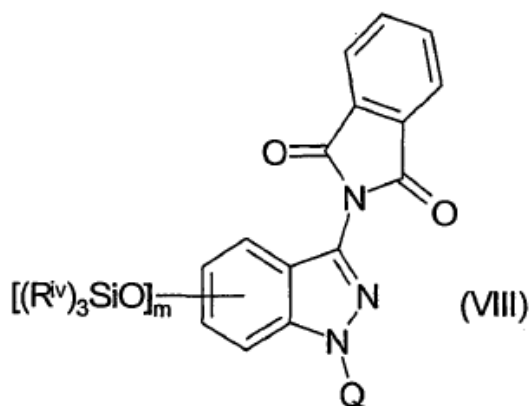
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente de escisión de éter adecuado para obtener el correspondiente derivado hidroxilo de fórmula (VI)



5 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un agente sililante adecuado $(R^{iv})_3SiZ$ en el que cada R^{iv} es, un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, igual o diferente, y Z es un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (VII)

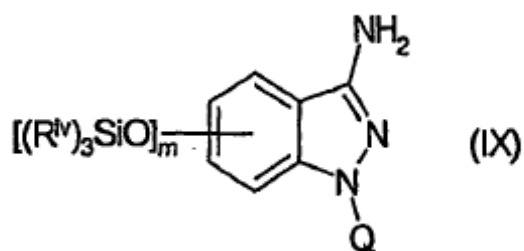


10 e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un agente protector de nitrógeno del indazol adecuado o, alternativamente, mantenido en un soporte de resina polimérica adecuado para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



en el que Q es el anterior grupo protector o representa la resina de soporte;

f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con monohidrato de hidracina para obtener el compuesto de fórmula (IX)

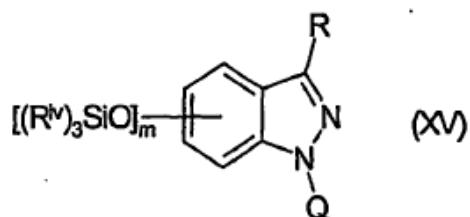


5

y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) de acuerdo con una cualquiera de las siguientes etapas g.1) o g.2);

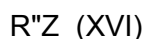
g.1) con un reactivo adecuado de fórmula R'-Z (X), R'-COZ (XI), R'-NCO (XII), R'-SO₂Z (XIII) o R'OCOZ (XIV), en el que R' es como se definió anteriormente y Z representa un átomo de halógeno o un grupo saliente adecuado, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XV)

10



en el que R es un grupo -NHCOR', -NHCONHR', -NHCOOR' o -NHCOOR' y, si se desea, hacer reaccionar los compuestos que tienen R como un grupo -NHCONHR' con un compuesto de fórmula

15



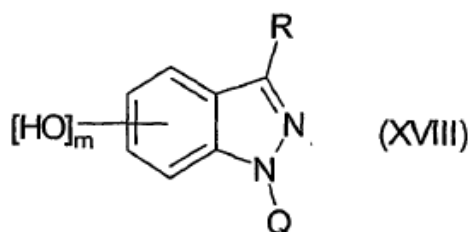
en el que R" y Z son como se definió antes, para obtener los compuestos de fórmula (XV) en el que R es un grupo –NH-CONR'R";

g.2) con un compuesto de fórmula (XVII)

5 R'R"N^H (XVII)

en el que R' y R" son como se definió antes, en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XV) en el que R es un grupo –NHCONR'R";

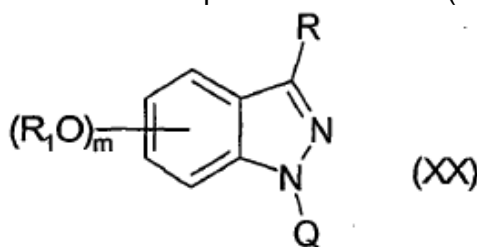
10 h) hacer reaccionar cualquiera de los anteriores compuestos de fórmula (XV) con fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el compuesto de fórmula (XVIII)



i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) con un derivado de fórmula

15 R₁-Z (XIX)

en el que R₁ es como se definió anteriormente y Z es un átomo de halógeno, un grupo saliente adecuado o hidroxilo, para obtener el compuesto de fórmula (XX)



20 j) desproteger el compuesto de fórmula (XX) o, alternativamente, escindir la resina polimérica para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado y, cuando sea conveniente, convertirlo en otro compuesto de fórmula (I) y/o en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 A partir de todo lo anterior, es claro para los expertos en la técnica que si un compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con el procedimiento anterior, se obtiene como una

mezcla de isómeros, su separación en los isómeros únicos de fórmula (I), realizada de acuerdo con técnicas convencionales, está aún dentro del ámbito de la presente invención.

Asimismo, la conversión en el compuesto libre (I) de una correspondiente sal de este, de acuerdo con procedimientos bien conocidos, está dentro del ámbito de la invención.

5 De acuerdo con la etapa a) del procedimiento, un compuesto de fórmula (III), preferentemente 2-amino-4-metoxi-benzonitrilo o 2-amino-5-benciloxi-benzonitrilo, se hace reaccionar con nitrito de sodio. La sal de diazonio se reduce en presencia de cloruro estañoso en condiciones ácidas, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

10 La reacción se puede realizar en una mezcla de agua y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol y similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C.

La reacción se puede realizar por la adición de nitrito de sodio a una solución del compuesto de fórmula (III) en ácido clorhídrico concentrado, mientras que la agitación se mantiene durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a 3 horas.

15 Posteriormente la suspensión se puede transferir gota a gota en una solución de cloruro estañoso en ácido clorhídrico concentrado y se enfría a aproximadamente 0°C, mientras que se mantiene la agitación durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas.

20 Como en la etapa b) del procedimiento, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con anhídrido ftálico de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar derivados de ftalimido. La reacción se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes que incluyen cloroformo, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil acetamida y similares; preferentemente con acetonitrilo. En este aspecto, el anhídrido ftálico se añade a una solución del compuesto de fórmula (V). La temperatura posteriormente se lleva a un valor
25 adecuado, por ejemplo de aproximadamente 70° a aproximadamente 100°C; preferentemente a 80°C. La agitación se lleva a cabo durante un tiempo adecuado que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas. De acuerdo con la etapa c) del procedimiento, el compuesto de fórmula (V) se convierte en el correspondiente derivado hidroxilo a través de la
30 reacción con un agente de escisión de éter adecuado tal como, por ejemplo, sal de clorhidrato de piridinio, yodotrimetilsilano o tribromuro de boro. La reacción se puede llevar a cabo en cloruro de piridinio solo o, con los otros reactivos, en diclorometano o cloroformo. Preferentemente, se usa cloruro de piridinio solo.

35 En este aspecto, la mezcla de cloruro de piridinio y del compuesto de fórmula (V) se lleva a una temperatura adecuada de aproximadamente 180°C a aproximadamente 200°C mientras que la agitación se lleva a cabo durante un tiempo que varía de aproximadamente 1

hora a aproximadamente 3 horas.

De acuerdo con la etapa d) del procedimiento, el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un derivado de sililo, preferentemente cloruro de ter-butil-dimetil-sililo (TBDMSCl), para obtener el correspondiente derivado de éter silílico. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o, más preferentemente, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

En este aspecto, se añade cloruro de ter-butil-dimetil-sililo (TBDMSCl) a una solución del compuesto de fórmula (VI). La reacción se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes tales como diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida y similares; se prefiere diclorometano. La temperatura puede variar de aproximadamente 20° a aproximadamente 40°C mientras que la agitación se mantiene durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a 4 horas.

De acuerdo con la etapa e) del procedimiento, el derivado de indazol de fórmula (VII) obtenido de este modo se protege en el átomo de nitrógeno del indazol o, en forma alternativa, se mantiene en un soporte de una resina polimérica adecuada.

La reacción de protección se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo por el uso de grupos protectores de nitrógeno adecuados tales como, por ejemplo, el grupo ter-butoxi-carbonilo (BOC).

En esta misma posición, en la alternativa, el indazol de fórmula (VII) se puede anclar convenientemente a un soporte polimérico inerte tal como, por ejemplo, la resina de cloruro de 2-cloro-tritilo, la resina de cloruro de tritilo, la resina de carbonato de p-nitrofenilo de Wang o el bromo-4-metoxifenil)metil poliestireno, que son todas convencionalmente conocidas en este campo.

Evidentemente, esta misma opción es particularmente ventajosa para preparar los compuestos de fórmula (I) en síntesis de fase sólida (SPS), que se adopta normalmente cuando se preparan bibliotecas de compuestos de acuerdo con técnicas de química combinatoria, por ejemplo como se informa a continuación.

La reacción con la resina se lleva a cabo en presencia de un ligero exceso de una base adecuada, por ejemplo una amina, por ejemplo diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 2-ter-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida y similares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 20°C.

La reacción se puede realizar por la adición a una suspensión de la resina, la base y el

compuesto de fórmula (VII), y por la agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C durante un tiempo adecuado, por ejemplo, hasta 24 horas.

De acuerdo con la etapa f) del procedimiento, el derivado de fórmula (VIII) se trata con monohidrato de hidracina de modo de escindir el grupo ftalimido.

5 La reacción se lleva a cabo preferentemente por medio de gran exceso, por ejemplo hasta 10 equivalentes, de hidrato o monohidrato de hidracina, en presencia de disolventes adecuados tales como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, alcoholes inferiores y sus mezclas.

Los disolventes preferidos son diclorometano, etanol y sus mezclas.

10 La reacción se puede llevar a cabo por la adición de hidracina a una solución del compuesto de fórmula (VIII) y por la agitación durante un tiempo adecuado a la temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 45°C. Preferentemente, la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 16 horas.

15 De acuerdo con cualquiera de las etapas g.1) o g.2) del procedimiento, el derivado amino de fórmula (IX) se hace reaccionar con un reactivo adecuado de fórmula de (X) a (XIV), o con un compuesto de fórmula (XVII), de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

Normalmente, el compuesto de fórmula (IX) se puede hacer reaccionar con: un compuesto de fórmula (X) para obtener el correspondiente derivado -NHR' en el que R' es como se definió anteriormente; un compuesto de fórmula (XI) para obtener el correspondiente derivado -NHCOR' acilo; un compuesto de fórmula (XII) para obtener el correspondiente derivado -NHCONHR' ureido; un compuesto de fórmula (XIII) para obtener el correspondiente derivado -NHCOOR', En forma alternativa, el compuesto de fórmula (IX) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula R'R''NH (XVII), en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo para obtener el correspondiente derivado ureido -NHCONR'R''.

Cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales normalmente usados en la preparación de derivados amino funcionalizados, a partir de la correspondiente amina.

30 Preferentemente, dentro de los compuestos de fórmula (X), Z representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo, yodo, bromo o ácido borónico; dentro de los compuestos de fórmula (XI) (XIII) o (XIV), Z representa un átomo de halógeno y, aún más preferentemente, un átomo de cloro.

Además de lo anterior, es claro para los expertos que, cuando sea conveniente, 35 cualquiera de los compuestos de fórmula (XV) anteriores preparados de este modo y en el que

R representa un grupo -NHR' o -NHCONHR' también se pueden convertir en el correspondiente derivado que tiene R como un grupo -NR'R" o -NHCONR'R", respectivamente.

Asimismo estas reacciones se realizan de acuerdo con procedimientos convencionales por la reacción del compuesto de fórmula (XV) intermedio apropiado con un derivado de
5 fórmula (XVI) adecuado.

En este aspecto, el compuesto de fórmula (IX) se disuelve en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o similares, y se añade una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio o similares. El compuesto de fórmula general (XI), (XIII) o (XIV) se añade posteriormente y la mezcla se
10 agita durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas, a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. Cuando se usa un isocianato de fórmula general (XII), las condiciones de reacción son las mismas que antes excepto que la base puede no ser requerida. En todas estas reacciones, se puede usar opcionalmente un catalizador adecuado tal como dimetilamino piridina.

Procedimientos sustancialmente análogos se pueden aplicar cuando el compuesto de
15 fórmula (XII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (X) para dar el correspondiente derivado amino funcionalizado de fórmula (XIV), de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

A modo de ejemplo, el compuesto de fórmula (IX) se puede hacer reaccionar con un
20 derivado de fórmula (X) en el que Z es halógeno, por ejemplo yodo o bromo, y R' es un grupo arilalquilo tal como, por ejemplo, un grupo bencilo, por el desarrollo de acuerdo con procedimientos convencionales.

Por otra parte, el compuesto de fórmula (IX) se puede hacer reaccionar con un derivado de fórmula (X) en el que Z es un átomo de bromo y R' es un grupo arilo, en presencia de un
25 catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, acetato de paladio o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio, por la adición de una base adecuada, por ejemplo ter-butóxido de potasio, carbonato de cesio o similares, y un ligando de paladio tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri-o-tolilfosfina, tri-n-butilfosfina, tri-t-butilfosfina y similares, para obtener el correspondiente derivado de fórmula (XV).

En este aspecto, el compuesto de fórmula (IX) se suspende en un disolvente anhidro
30 adecuado tal como tolueno, N-metil-2-pirrolidona, dimetoxietano, dioxano y similares, y el compuesto de fórmula (X), el catalizador, la base y el ligando se añaden allí. La suspensión se lleva posteriormente a una temperatura adecuada que varía de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C mientras que la agitación se mantiene durante un tiempo de
35 aproximadamente 8 horas a 5 horas. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte.

De acuerdo con la etapa h) del procedimiento, el compuesto de fórmula (XV) posteriormente reacciona con fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el correspondiente derivado hidroxilado de fórmula (XVIII). El compuesto (XV) se puede suspender de este modo en un disolvente anhidro tal como dioxano, tetrahidrofurano o similares, y se añade la solución de fluoruro de tetrabutilamonio en el disolvente adecuado. La solución se agita durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 16 horas, a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C.

El producto de fórmula (XVIII) se obtiene de este modo y se hace reaccionar adicionalmente de acuerdo con la etapa i) del procedimiento, con un derivado de fórmula (XIX) adecuado.

Más en particular, la reacción con un compuesto de fórmula (XIX) en el que Z es un átomo de halógeno tal como bromo o cloro o un grupo saliente adecuado, se lleva a cabo en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, 2-terbutilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diaza-fosforina o más preferentemente carbonato de cesio, para obtener el correspondiente derivado éter de fórmula (XX).

En este aspecto, el compuesto de fórmula (XVIII) se suspende en un disolvente adecuado tal como dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano o más preferentemente dimetilformamida, y se añade la base.

La mezcla se agita durante aproximadamente 5 horas a aproximadamente 36 horas a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. En forma alternativa, estos mismos compuestos de fórmula (XX) se pueden obtener por la reacción del derivado de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX) en el que Z es hidroxilado, en condiciones operativas de Mitsunobu, por ejemplo en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.

En este aspecto, trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo y el compuesto de fórmula general (XIX) se disuelven en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o similares, y la solución se transfiere a la mezcla del compuesto de fórmula (XVIII) que está disuelta en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o similares, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se agita durante un tiempo que varía de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas, a una temperatura que varía de 0°C a 20°C.

Finalmente, de acuerdo con la etapa j) del procedimiento, el compuesto de fórmula (XX) se desprotege en el átomo de nitrógeno del indazol por el desarrollo, de acuerdo con el procedimiento convencional, en condiciones ácidas. El compuesto de fórmula (XX) se suspende en un disolvente adecuado tal como alcohol metílico, alcohol etílico o similares, y se

añade una solución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se agita durante un tiempo adecuado de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 15 horas a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C; preferentemente a aproximadamente 20°C. En forma alternativa, este mismo compuesto intermedio de fórmula (XX) se escinde de la resina en la cual está sostenida.

La escisión de la resina se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de ácido trifluoroacético de modo de producir el compuesto de fórmula (I) deseado. La resina se suspende en una solución de 5-95% de ácido trifluoroacético en diclorometano y la mezcla se agita a aproximadamente 20°C durante un tiempo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas.

A partir de lo anterior, es claro para los expertos que los compuestos de fórmula (I) en el que R_1 y m son como se definió antes y R es un grupo ftalimido de fórmula (II), y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento análogo al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) como en las etapas h), i) y j) del procedimiento, para obtener el derivado de fórmula (I) deseado que porta un grupo ftalimido (II) en lugar del grupo R .

Preferentemente, cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) en el que R es un grupo sulfonamido ($-NHSO_2R'$), la vía de síntesis anterior se puede modificar convenientemente por el cambio del orden de las etapas de desprotección.

Más en particular, los compuestos de fórmula (I) en el que R es un grupo $-NHSO_2R'$ se pueden preparar preferentemente por la reacción de los derivados de fórmula (VIII) intermedios, obtenidos de acuerdo con la etapa (e) del procedimiento, con fluoruro de tetrabutilamonio como en la etapa (h) del procedimiento, para obtener los compuestos de fórmula (XVIII) en el que R es un grupo ftalimido.

Los compuestos así obtenidos de fórmula (XVIII) posteriormente se hacen reaccionar con un derivado de fórmula (XIX) de acuerdo con la etapa (i) del procedimiento, para obtener los compuestos de fórmula (XX) en el que R es un grupo ftalimido.

Los compuestos anteriores de fórmula (XX) posteriormente se hacen reaccionar con monohidrato de hidracina, de acuerdo con la etapa (f) del procedimiento, para obtener los compuestos de fórmula (XX) en el que R es $-NH_2$.

Finalmente, los compuestos anteriores de fórmula (XX) posteriormente se hacen reaccionar con un derivado de fórmula (XIII) adecuado, como en la etapa (g.1) del procedimiento, para obtener los correspondientes derivados de sulfonamido de fórmula (XX) en el que R representa el grupo $-NHSO_2R'$ determinado, que también se desprotege o escinde de la resina de acuerdo con la etapa (j) del procedimiento.

5 Cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquier variante del procedimiento, las cuales se consideran dentro el ámbito de la presente invención, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida, los reactivos o sus intermedios, que pueden dar origen a reacciones secundarias no deseadas, se deben proteger apropiadamente de acuerdo con técnicas convencionales.

Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o, en forma alternativa, sus compuestos libres de sus sales, se pueden obtener de acuerdo con procedimientos convencionales.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos conocidos. A modo de ejemplo, se puede preparar 2-amino-4-metoxibenzonitrilo por el desarrollo tal como se describe en EP-A-257583 en el nombre de Shionogi & Co; se puede preparar 2-amino-5-benciloxi-benzonitrilo como se describe en J. Heterocycl. Chem. (1972), 9(4), 759-73.

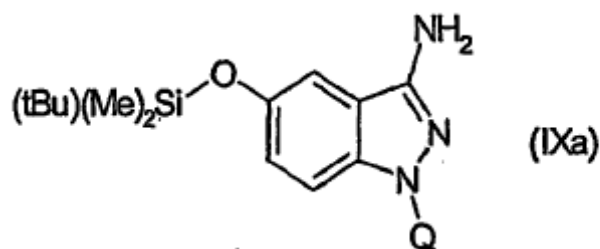
15 Si no están disponibles en el comercio per se, todos los compuestos de fórmula (X), (I), (XII), (XIII), (XIV), (XVI), (XVII) y (XIX) son conocidos o preparados fácilmente de acuerdo con métodos bien conocidos.

Asimismo, cualquier reactivo del presente procedimiento que comprende el derivado de sililo $(R^{IV})_3SiZ$ así como la resina polimérica están disponibles en el comercio o son fácilmente preparables a partir de fuentes disponibles en el comercio.

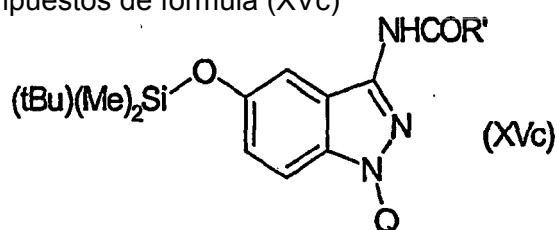
20 Como se indicó antes, los compuestos de fórmula (I) de la invención se prepararon convenientemente de acuerdo con técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la materia, por la realización de las reacciones anteriormente mencionadas entre los diversos productos intermedios de manera seriada y por el desarrollo en condiciones de SPS.

Todos los compuestos preferidos de la invención, cuando es apropiado, en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, se indica convenientemente y se definen como productos para el procedimiento, es decir como productos de la fórmula (I) que se pueden obtener, por ejemplo a través de un procedimiento determinado.

30 En consecuencia, con la presente se proporcionan nuevos compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo a través una técnica de química combinatoria como en el procedimiento anterior, al hacer reaccionar primero el compuesto de fórmula (IXa)

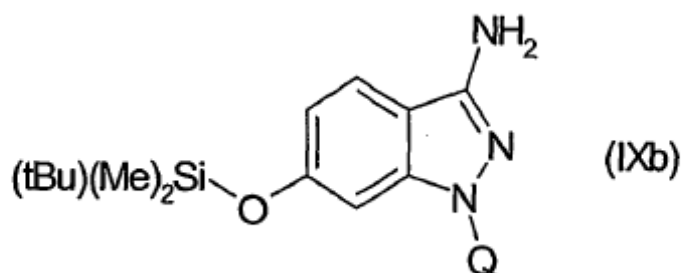


con cada uno de los compuestos de fórmula (XI), que se exponen en la tabla IV, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVc)

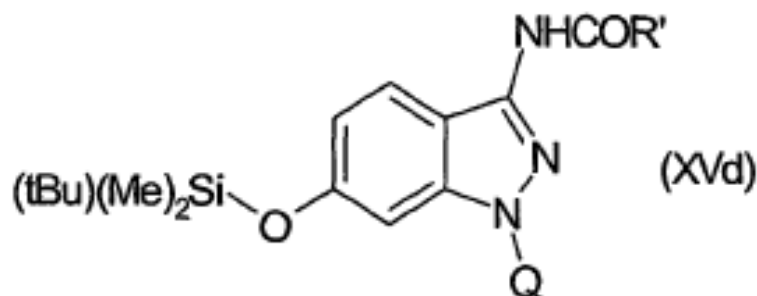


5 posteriormente por la reacción de cada uno de los derivados de fórmula (XVc) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y posteriormente cada uno de los derivados de fórmula (XIX), que se exponen en las tablas II o III, y por la operación posterior como en la etapa j) del procedimiento.

10 También se proporcionan nuevos compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo a través una técnica de química combinatoria como en el procedimiento anterior, al hacer reaccionar primero el compuesto de fórmula (IXb)

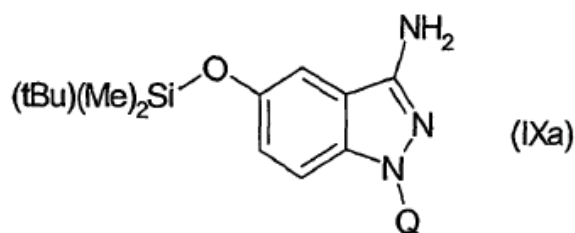


15 con cada uno de los compuestos de fórmula (XI), que se exponen en la tabla IV, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVd)

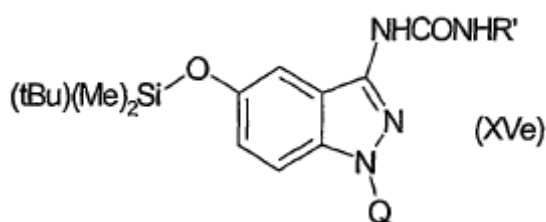


posteriormente por la reacción de cada uno de los derivados de fórmula (XVd) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y posteriormente con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), que se exponen en las tablas II y III, y por la operación posterior como en la etapa j) del procedimiento

También se proporcionan nuevos compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo a través una técnica de química combinatoria como en el procedimiento anterior, al hacer reaccionar primero el compuesto de fórmula (IXa)



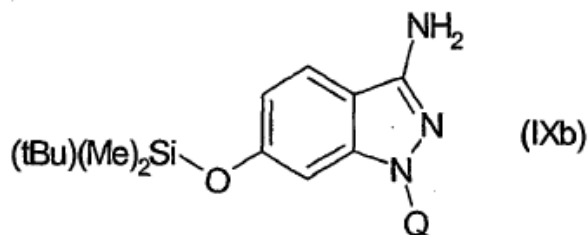
con cada uno de los compuestos de fórmula (XII), que se exponen en la tabla V, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVe)



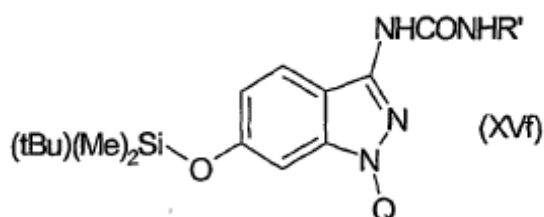
posteriormente por la reacción de cada uno de los derivados de fórmula (XVe) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y posteriormente con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), que se exponen en las tablas II o III, y por la operación posterior como en la etapa j) del procedimiento.

También se proporcionan nuevos compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo a través una técnica de química combinatoria como en el procedimiento anterior, al hacer reaccionar primero el

compuesto de fórmula (IXb)

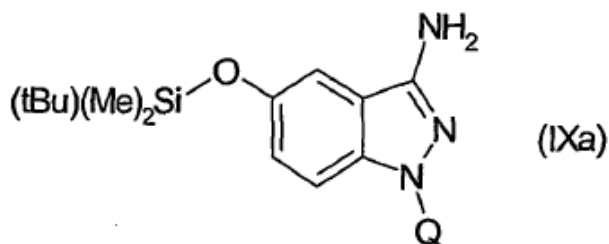


con cada uno de los compuestos de fórmula (XII), que se exponen en la tabla V, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVf)

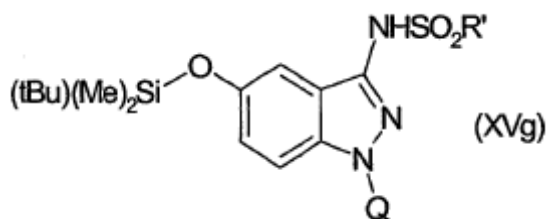


5 posteriormente por la reacción de cada uno de los derivados de fórmula (XVf) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y posteriormente con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), que se exponen en las tablas II o III, y por la operación posterior como en la etapa j) del procedimiento.

10 También se proporcionan nuevos compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo a través una técnica de química combinatoria como en el procedimiento anterior, al hacer reaccionar primero el compuesto de fórmula (IXa)

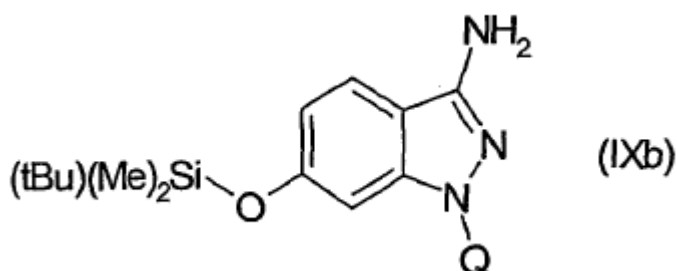


15 con cada uno de los compuestos de fórmula (XIII), que se exponen en las tabla VI, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVg)

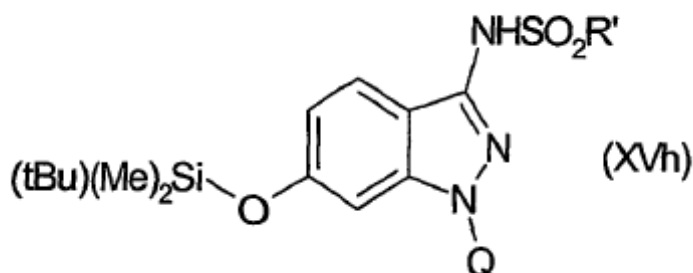


posteriormente por la reacción de cada uno de los derivados de fórmula (XVg) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y posteriormente con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), que se exponen en las tablas II o III, y por la operación posterior como en la etapa j) del procedimiento.

También se proporcionan nuevos compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo a través una técnica de química combinatoria como en el procedimiento anterior, al hacer reaccionar primero el compuesto de fórmula (IXb)



con cada uno de los compuestos de fórmula (XIII), que se exponen en las tabla VI, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVh)



posteriormente por la reacción de cada uno de los derivados de fórmula (XVh) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y posteriormente con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), que se exponen en las tablas II o III, y por la operación posterior como en la etapa j) del procedimiento.

Tabla I

Compuestos de fórmula R'-Z (X)	
1.	(1-bromoetil)benceno
2.	alfa-bromo-m-xileno
3.	bromuro de cinamilo
4.	bromuro de 3,4-(etilendioxi)fenacilo
5.	2-bromo-1-(4-clorofenil)-2-feniletan-1-ona
6.	2-benzoil-2-bromoacetanilida
7.	alfa-bromo-4-(1-pirrolidino)acetofenona
8.	2-bromobutirato de etilo

Tabla II

Compuestos de fórmula R ₁ -Z (XIX) en el que Z es bromo	
1.	2-bromo-2-fenilacetofenona
2.	bromuro de bencilo
3.	bromuro de 2-metilbencilo
4.	alfa-bromo-m-xileno
5.	2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona
6.	bromuro de 4-metoxifenacilo
7.	2-bromo-4'-fenilacetofenona
8.	1-bromopinacolona
9.	bromuro de propargilo
10.	1-bromo-3-metil-2-buteno
11.	bromuro de alilo
12.	bromuro de cinamilo
13.	bromuro de 2-fluorobencilo
14.	bromuro de 2-fluorobencilo
15.	bromuro de 2,6-difluorobencilo
16.	bromuro de 2-clorobencilo
17.	bromuro de 4-clorofenacilo
18.	bromuro de 2-cianobencilo
19.	bromuro de 4-nitrobencilo
20.	2-bromobutirato de metilo
21.	bromuro de 3,5-difluorobencilo

22.	bromuro de 2,4-bis(trifluorometil)bencilo
22.	2-bromo-n-fenilpropionamida
24.	alfa-bromofenilacetato de metilo
25.	bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo
26.	3-bromociclohexeno
27.	1-bromo-2-fluoroetano
28.	1-bromo-3-fluoropropano
29.	bromuro de 3,4-diclorobencilo
30.	bromuro de 3,4-diclorobencilo
31.	2-(bromometil)antraquinona
32.	bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo
33.	bromuro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo
34.	bromuro de 2,3,6-trifluorobencilo
35.	bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo
36.	bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo
37.	bromuro de 4-(trifluorometil)fenacilo
38.	3-(bromometil)-5-clorobenzo[b]tiofeno
39.	2-(difluorometoxi)bromuro de bencilo
40.	1-bromo-2-butino
41.	1-bromo-2-pentino
42.	(+/-)-3-bromo-1-fenil-2-pirrolidinona
43.	alfa-bromo-4-(1-pirrolidino) acetofenona
44.	éter bencil 2-bromoetílico
45.	bromuro de 3,5-dimetoxibencilo
46.	4-(bromometil)-3,5-dimetilisoxazol

Tabla III

Compuestos de fórmula R ₁ -Z (XIX) en el que Z es hidroxil	
1.	alcohol 3-metilbencílico
2.	ciclopentanol
3.	alcohol 3-metoxibencílico
4.	metanol
5.	4-fluoro-1-butanol
6.	4-fenilo-2-butanol

7.	3-dimetilamino-1-propanol
8.	(2-hidroxietyl)ciclopropano
9.	ciclopentanometanol
10.	alcohol 1,2,3,6-tetrahidrobencílico
11.	2-(3-tienil)etanol
12.	6-metil-2-heptanol
13.	1-metil-2-pirrolidinoetanol
14.	2-metil-1-propanol
15.	1-(2-hidroxietyl)pirrolidina
16.	5-benciloxi-1-pentanol
17.	1-hexanol
18.	4-metil-5-tiazoleetanol
19.	3-butin-1-ol
20.	n-(2-hidroxietyl)piperidina
21.	alcohol tetrahidrofurfurílico
22.	4'-(2-hidroxietyl)acetanilida

Tabla IV

Compuestos de fórmula R'COZ (XI)	
1.	cloruro de benzoílo
2.	cloruro de 1,3-benzodioxol-5-carbonilo
3.	cloruro de 1-naftoílo
4.	cloruro de 2-furoílo
5.	cloruro de 4-dimetilamino-benzoílo
6.	cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo
7.	cloruro de 3,5-diclorobenzoílo
8.	cloruro de benciloxiacetilo
9.	cloruro de 4-ter-butilbenzoílo
10.	cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo
11.	cloruro de 2-fluorobenzoílo
12.	cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo
13.	cloruro de 1-acetilisonipecoílo
14.	cloruro de 2-fenoxipropionilo
15.	cloruro de 4-ter-butilfenoxiacetilo

16.	cloruro de metoxiacetilo
17.	cloruro ácido de hippurilo
18.	cloruro de 4-bromobenzoílo
19.	cloruro de 4-fluorobenzoílo
20.	cloruro de 4-n-butoxibenzoílo
21.	cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzoílo
22.	cloruro de 2-etoxi-1-naftoílo
23.	cloruro de 3-clorotiofeno-2-carbonilo
24.	cloruro de 3,5-dimetilisoxasol-4-carbonilo
25.	cloruro de 4-etilbenzoílo
26.	cloruro de 2-n-propil-n-valeroílo
27.	cloruro de 3,5-dimetoxibenzoílo
28.	cloruro de (s)-N-tosil-fenilalanilo
29.	cloruro de m-anisoílo
30.	cloruro de benzoílo
31.	cloruro de ciclopropanocarbonilo
32.	cloruro de fenilacetilo
33.	cloruro de 3-clorobenzoílo
34.	cloruro de 4-metoxifenilacetilo
35.	cloruro de hidrocinnamoílo
36.	cloruro de 4-ter-butilfenoxiacetilo
37.	cloruro de 4-ter-butilfenoxiacetilo
38.	cloruro de 4-metoxifenilacetilo

Tabla V

Compuestos de fórmula R'-NCO (XII)	
1.	isocianato de 3-metoxifenilo
2.	isocianato de p-tolilo
3.	isocianato de 3-clorofenilo
4.	isocianato de 4-bifenililo
5.	isocianato de 4-acetilfenilo
6.	isocianato de benzoílo
7.	isocianato de isopropilo
8.	isocianato de 2,4-dimetilfenilo

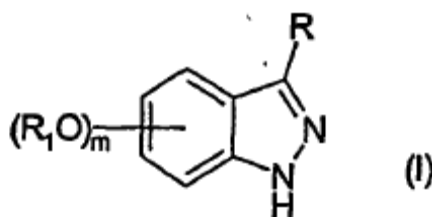
9.	isocianato de 2-(difluorometoxi)fenilo
10.	isocianato de 4-fluorobencilo
11.	isocianato de n-butilo
12.	isocianato de 2,3,4-trifluorofenilo
13.	isocianato de 3,5-dimetoxifenilo
14.	isocianato de 2-(metiltio)fenilo
15.	isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo
16.	isocianato de 2-fluorofenilo
17.	isocianato de 2-fenil etilo
18.	isocianato de 4-metoxifenilo
19.	isocianato de 3,4-(metilendioxi)fenilo
20.	isocianato de 3-carbometoxifenilo
21.	isocianato de fenilo
22.	isocianato de bencilo
23.	isocianato de isopropilo

Tabla VI

Compuestos de fórmula R'-SO ₂ Z (XIII)	
1.	cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo
2.	cloruro de 2-tiofenosulfonilo
3.	cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo
4.	cloruro de 4-n-propilbencenosulfonilo
5.	cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo
6.	cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo
7.	cloruro de 1-butanosulfonilo
8.	cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo
9.	cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo
10.	cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo
11.	cloruro de 3-metilbencenosulfonilo
12.	cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo
13.	cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbencenosulfonilo
14.	cloruro de 5-(ter-butil)-2-metilfuran-3-carbonilo
15.	cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo
16.	cloruro de 2-naftalenosulfonilo

17.	cloruro de 8-quinolinosulfonilo
18.	cloruro de 3,4-difluorobencenosulfonilo
19.	cloruro de 4-ter-butylbencenosulfonilo
20.	cloruro de 4-clorobencenosulfonilo
21.	cloruro de 3-metilbencenosulfonilo
22.	cloruro de N-acetilsulfanililo

Por consiguiente, es un objeto adicional de la presente invención una biblioteca de dos o más derivados de aminoindazol representados por la fórmula (I)



5 provistos por la presente invención.

A partir de todo lo anterior, es claro para los expertos que una vez que se prepara de este modo una biblioteca, por ejemplo, que consiste en unos pocos miles de compuestos de fórmula (I), la dicha biblioteca se puede usar en forma muy ventajosa para analizar las quinasas dadas, como se informó antes.

10 Véase, para una referencia general las bibliotecas de compuestos y sus usos como herramientas para analizar actividades biológicas, J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382; y Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226.

FARMACOLOGÍA

15 Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína quinasa y en consecuencia son útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de las células tumorales.

20 En la terapia, se pueden usar en el tratamiento de varios tumores tales como, por ejemplo, carcinomas, por ejemplo carcinoma mamario, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, tumores de ovario y endometrio, sarcomas, por ejemplo sarcomas de tejido blando y hueso, y las neoplasias hematológicas tales como, por ejemplo, leucemias.

Además, los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares tales como psoriasis, proliferación celular de tejido liso vascular asociado con aterosclerosis y estenosis posquirúrgica y restenosis y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

25 La actividad inhibidora de los inhibidores putativos de cdk/ciclina y la potencia de los

compuestos seleccionados se determinó mediante un método de ensayo basado en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

El ensayo consiste en la transferencia del resto fosfato marcado con radiactividad por la quinasa a un sustrato biotinilado. El producto biotinilado marcado con ^{33}P resultante se deja unir con perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (capacidad de biotina 130 pmol/mg), y se midió la luz emitida en un contador de centelleo.

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk2/Ciclina A

Reacción de quinasa: 4 μM de sustrato de histona biotinilada internamente H1 (Sigma # H-5505), 10 μM de ATP (0,1 microCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 4,2 ng complejo de ciclina A/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml BSA) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a t.a., la reacción se detuvo con 100 μl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 μM de ATP, que contiene 1 mg de perlas SPA. Posteriormente un volumen de 110 μl se transfiere a Optiplat.

Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, 100 μl de CsCl 5M se añadieron para permitir la estratificación de las perlas en la parte superior de la placa y se deja decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count

Determinación de IC50: Los inhibidores se analizaron a diferentes concentraciones que varían de 0,0015 a 10 μM . Los datos experimentales se analizaron por el programa de ordenador GrafPad Prizm usando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + 10^{((\log\text{IC}_{50} - x) * \text{pendiente})})$$

donde x es el logaritmo de la concentración del inhibidor, y es la respuesta; y comienza en la parte inferior y llega a la parte superior con una forma sigmoidea.

Cálculo de Ki:

Procedimiento experimental: La reacción se llevó a cabo en tampón (10 mM de Tris, pH 7,5, 10 mM de MgCl_2 , 0,2 mg/ml de BSA, 7,5 mM de DTT) que contiene 3,7 nM de enzima, histona y ATP (relación constante de ATP frío/marcado 1/3000). La reacción se detuvo con EDTA y el sustrato se capturó sobre la fosfomembrana (placas de 96 pocillos Multiscreen de Millipore). Después del lavado completo, las placas multiscreen se leen en un Top counter. Se midió el control (tiempo cero) para cada una de las concentraciones de ATP e histona.

Diseño experimental: Las velocidades de reacción se miden a cuatro concentraciones diferentes de ATP, sustrato (histona) e inhibidor. Se diseñó una matriz de concentración de 80 puntos alrededor de los valores de K_m de ATP y sustrato respectivos, y los valores de IC_{50} del inhibidor (0,3, 1, 3, 9 veces los valores de K_m o IC_{50}). Un experimento de curso de tiempo

preliminar en ausencia del inhibidor a las diferentes concentraciones de ATP y sustrato permite la selección de un tiempo de punto final único (10 min) en el intervalo lineal de la reacción para el experimento de determinación de la K_i .

5 **Estimaciones de parámetros cinéticos:** Los parámetros cinéticos se estimaron con regresión lineal de cuadrados mínimos no lineal simultánea usando la [Ec.1] (inhibidor competitivo respecto del ATP, mecanismo aleatorio) usando el conjunto de datos completo (80 puntos):

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + \alpha \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot \left(K_b + \frac{B}{\beta}\right)} \quad [\text{Ec } 1]$$

10 donde $A=[\text{ATP}]$, $B=[\text{Sustrato}]$, $I=[\text{inhibidor}]$, V_m = velocidad máxima, las constantes de disociación K_a , K_b , K_i de ATP, sustrato e inhibidor, respectivamente. El factor de cooperatividad α y β entre la unión del sustrato y el ATP y la unión del sustrato e inhibidor respectivamente.

15 Además los compuestos seleccionados se han caracterizado sobre un panel de ser/treo quinasas estrictamente relacionadas con el ciclo celular (cdk2/ciclina E, cdk1/ciclina B1, cdk5/p25, cdk4/ ciclina D1), y también para la especificidad sobre MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, y Aurora-2.

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk2/Ciclina E

20 Reacción de quinasa: 10 μM de sustrato de histona biotinilada internamente H1 (Sigma # H-5505), 30 μM de ATP (0,3 microCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 4 ng de complejo GST-Ciclina E/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml BSA) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 60 minutos de incubación a t.a., la reacción se detuvo con 100 μl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 μM de ATP, que contiene 1 mg de perlas SPA. Posteriormente un volumen de 110 μl se transfiere a Optiplate.

Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, 100 μl de CsCl 5M se añadieron para permitir la estratificación de las perlas en la parte superior de la placa y se deja decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count

Determinación de IC50: véase más arriba

30 **Ensayo de inhibición de la actividad de cdk1/Ciclina B1**

Reacción de quinasa: 4 μM de sustrato de histona biotinilada internamente H1 (Sigma # H-5505), 20 μM ATP (0,2 microCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 3 ng de complejo de Ciclina B/CDK1 inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2

mg/ml BSA) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 20 minutos de incubación a t.a., la reacción se detuvo con 100 µl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contiene 1 mg de perlas SPA. Posteriormente un volumen de 110 µl se transfiere a Optiplate.

5 Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, 100µl CsCl 5 M se añadieron para permitir la estratificación de las perlas en la parte superior del Optiplate y se deja decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: véase más arriba

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk5/p25

10 El ensayo de inhibición de la actividad de cdk5/p25 se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo.

Reacción de quinasa: 10 µM de sustrato de histona biotinilada H1 (Sigma # H-5505), 30 µM de ATP (0,3 microCi P³³γ-ATP), 15 ng de complejo CDK5/p25, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a t.a., la reacción se detuvo con 100 µl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, que contiene 1 mg de perlas SPA. Posteriormente un volumen de 110 µl se transfiere a Optiplate.

20 Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, 100 µl de CsCl 5M se añadieron para permitir la estratificación de las perlas en la parte superior de la placa y se deja decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: véase más arriba

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk4/Ciclina D1

25 Reacción de quinasa: 0,4 µM µM de sustrato de GST-Rb de ratón (769-921) (# sc-4112 de Santa Cruz), 10 µM de ATP (0,5 µCi de P³³γ-ATP), 100 ng de GST-cdk4/GST-Ciclina D1 expresado en baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 7,5 mM de DTT+ 0,2 mg/ml de BSA) se añadieron a cada pocillo de una placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 40 min de incubación a 37°C, la reacción se detuvo con 20 µl de EDTA 120 mM.

30 **Captura:** Se transfirieron 60 µl de cada pocillo a la placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas se lavaron posteriormente 3 veces con 150 µl/pocillo de PBS libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron con un sistema de filtración MultiScreen.

35 **Detección:** los filtros se dejaron secar a 37°C, posteriormente se añadieron 100 µl de centelleante/pocillo y se detectó el fragmento Rb marcado con ³³P por recuento de radiactividad

en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: véase más arriba

Ensayo de inhibición de la actividad de MAPK

Reacción de quinasa: 10 μM de sustrato MBP biotinilado internamente (Sigma # M-1891), 15 μM de ATP (0,15 microCi de $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a t.a., la reacción se detuvo con 100 μl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 μM ATP, que contiene 1 mg de perlas de SPA. Posteriormente un volumen de 110 μl se transfiere a Optiplate.

Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, 100 μl de CsCl 5 M se añadieron para permitir la estratificación de las perlas en la parte superior del Optiplate y se deja decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: véase más arriba

Ensayo de inhibición de actividad de PKA

Reacción de quinasa: 10 μM de sustrato de histona biotinilada internamente H1 (Sigma # H-5505), 10 μM de ATP (0,2 microM de $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 0,45 U de PKA (Sigma # 2645), inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 90 minutos a t.a., la reacción se detuvo con 100 μl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 μM de ATP, que contiene 1 mg de perlas SPA. Posteriormente un volumen de 110 μl se transfiere a Optiplate.

Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, 100 μl de CsCl 5M se añadieron para permitir la estratificación de las perlas en la parte superior del Optiplate y se deja decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: véase más arriba

Ensayo de inhibición de la actividad de EGFR

Reacción de quinasa: 10 μM de sustrato MBP biotinilado internamente (Sigma # M-1891), 2 μM de ATP (0,04 microCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 36 ng de GST-EGFR expresado en células de insecto, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl_2 3 mM, MnCl_2 3 mM, DTT 1 mM, NaVO_3 3 μM , + 0,2 mg/ml de BSA) se añadieron a cada pocillo de una placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 20 minutos de incubación a t.a., la reacción se detuvo con 100 μl de PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 + 500 μM de ATP, que contiene 1 mg de perlas de SPA. Posteriormente un volumen de 110 μl se transfiere a Optiplate.

Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, 100 µl CsCl 5M se añadieron para permitir la estratificación de las perlas en la parte superior del Optiplate y se deja decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: véase más arriba

5 **Ensayo de inhibición de la actividad de IGF1-R**

El ensayo de inhibición de la actividad de IGF1-R se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo.

10 **Reacción de quinasa:** 10 µM de sustrato MBP biotinilado (Sigma cat. # M-1891), 0-20 µM de inhibidor, 6 µM de ATP, 1 microCi de ³³P-ATP, y 22,5 ng de GST-IGF1-R (pre-incubado durante 30 min a temperatura ambiente con 60 µM de ATP frío) en un volumen final de 30 µl de tampón (50 mM de HEPES pH 7,9, 3 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 3 µM de NaVO₃) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después la incubación durante 35 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con la adición de 100 µl de tampón PBS que contiene 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frío, 0,1% de Triton X100 y
15 10 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina. Después de 20 minutos de incubación, se extrajeron 110 µl de suspensión y se transfirieron en OPTIPLATE de 96 pocillos que contienen 100 µl de CsCl 5M. Después de 4 horas, las placas se leyeron durante 2 minutos en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

20 **Ensayo de inhibición de la actividad de Aurora-2**

Reacción de quinasa: 8 µM de péptido biotinilado (4 repeticiones de LRRWSLG), 10 µM de ATP (0,5 uCi de P³³g-ATP), 15 ng de Aurora2, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, 1 mM de DTT, 0,2 mg/ml de BSA, 3 µM de ortovanadato) se añadieron a cada pocillo de un placa de extremo inferior en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y el
25 péptido biotinilado se capturó por la adición de 100 µl de suspensión de perlas.

Estratificación: 100 µl de CsCl 5 M se añadieron a cada pocillo y se dejó decantar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: véase más arriba

30 **Ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4**

El ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4 se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo.

El sustrato de Biotina-MCM2 se trans-fosforila con el complejo Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP marcado con γ³³-ATP. El sustrato de Biotina-MCM2 fosforilado se captura posteriormente con perlas de SPA recubiertas con estreptavidina y el grado de fosforilación se
35 evalúa por el recuento β.

El ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4 se realizó en placas de 96 pocillos de acuerdo con el siguiente protocolo.

A cada pocillo de la placa se añadieron:

- 5 - 10 μ l de sustrato (MCM2 biotinilado, 6 μ M de concentración final)
- 10 μ l de enzima (Cdc7/Dbf4, 12,5 nM de concentración final)
- 10 μ l de compuesto de ensayo (12 concentraciones crecientes en el intervalo de nM a μ M para generar una curva de dosis-respuesta)
- 10 - 10 μ l de una mezcla de ATP frío (10 μ M de concentración final) y ATP radiactivo (1/2500 de relación molar con ATP frío) se usó posteriormente para iniciar la reacción que se dejó ocurrir a 37°C.

Sustrato, enzima y ATP se diluyeron en 50 mM de HEPES pH 7,9 que contiene 15 mM de $MgCl_2$, 2 mM de DTT, 3 μ M de $NaVO_3$, 2 mM de glicerofosfato y 0,2 mg/ml de BSA. El disolvente para los compuestos de ensayo también contenía 10% de DMSO.

15 Después de la incubación durante 20 minutos, la reacción se detuvo con la adición a cada pocillo de 100 μ l de PBS pH 7,4 que contiene 50 mM de EDTA, 1 mM de ATP frío, 0,1% de Triton X100 y 10 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina.

Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente para permitir que se produzca la interacción de las perlas de SPA MCM2-estreptavidina biotiniladas, las perlas se atraparon en una placa de filtro de 96 pocillos (UnifilterR GF/B™) usando un Packard Cell 20 Harvester (Filtermate), se lavaron con agua destilada y posteriormente se contaron usando un Top Count (Packard).

A las cuentas se les sustrajo el blanco y posteriormente los datos experimentales (cada punto por triplicado) se analizaron para la determinación de IC_{50} usando un análisis de regresión no lineal (Sigma Plot).

25 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo a seres humanos, se pueden administrar por las vías usuales y el nivel de dosis depende de la edad, peso, afecciones del paciente y la vía de administración.

30 Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg pro dosis, de 1 a 5 veces por día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo por vía oral, en la forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas, por vía 35 rectal en la forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo intramuscular, o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

Además, los compuestos de la invención se pueden administrar como agentes únicos o en forma alternativa, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agente citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metalomatrízproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes del receptor de factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.

A modo de ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos tales como, por ejemplo, exemestano, formestano, anastrozol, letrozol, fadrozol, taxano, derivados de taxano, taxanos encapsulados, CPT-11, derivados de camptotecina, glicósidos de antraciclina, por ejemplo, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, etopósido, navelbina, vinblastina, carboplatino, cisplatino, estramustina, celecoxib, tamoxifeno, raloxifeno, Sugén SU-5416, Sugén SU-6668, Herceptina, y similares, opcionalmente dentro de formulaciones liposómicas de este.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosis descrito antes y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar sucesivamente con agentes anticáncer conocidos cuando una formulación de combinación no es apropiada.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (que puede ser un portador o un diluyente).

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo procedimientos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo almidones, goma arábica, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes desagregantes, por ejemplo un almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas

efervescentes; colorantes; edulcorantes, agentes humectantes tal como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de mezcla, granulación, formación de comprimidos, procedimientos de recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser por ejemplo jarabes, emulsiones y suspensiones.

Los jarabes pueden contener como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol, y, si se desea, una cantidad de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para las inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener como portador, por ejemplo, agua estéril o preferentemente ellos pueden estar en la forma de solución salina isotónica, acuosa y estéril o ellas pueden contener como portador polietilenglicol.

Los supositorios pueden contener junto con el compuesto activo un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido grado de polioxietilen sorbitano o lecitina.

Los siguientes ejemplos de la presente tienen por objeto ilustrar mejor la presente invención sin imponer ninguna limitación a esta.

Procedimientos generales

La cromatografía flash se realizó en gel de sílice (Merck grade 9395, 60A). Los tiempos de retención de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC: valores RT) se determinaron por:

Procedimiento 1:

Instrumentación: Sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y espectrómetro de masa cuadrupolar simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente iónica por electroaspersión (ESI).

Condición cromatográfica: Columna RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3,5 µm); la fase móvil A fue tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue H₂O/acetonitrilo (5: 95). Gradiente de 10 a 90% B en 8 minutos,

mantenimiento 90% B 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Velocidad de flujo 1 ml/min. Volumen de inyección 10 µl. Barrido completo, intervalo de masa de 100 a 800 amu. El voltaje capilar fue 2,5 KV; la temperatura de fuente fue 120°C; el cono fue 10 V. Los tiempos de retención (HPLC t.a.) se dan en minutos at 220 nm o a 254 nm. La masa se da como relación m/z.

Procedimiento 2:

Instrumentación: Waters 2790 Alliance con automuestreador termostatzado; detector UV con longitud de onda dual 2487; Interfaz Satin; Válvula Divert LabPro, espectrómetro de masa cuadripolar simple Waters ZQ con interfaz ESI; detector de nitrógeno de quimioluminiscencia Antek (CLND) 8060.

Condiciones de la cromatografía: Columna Zorbax SB C8 (4,6 x 50mm; 5 µm); la fase móvil A fue 0,01% de ácido fórmico en acetonitrilo y la fase móvil B fue 0,01% de ácido fórmico en metanol. Gradiente de 0 a 95% de B en 10 minutos, mantener en 95% durante 2 minutos. Detección al UV a 220 nm. Velocidad de flujo 1 ml/min. Volumen de inyección 10 µl. Barrido completo, intervalo de masa de 120-1000 amu. Voltaje capilar 2,8 KV; temperatura de fuente 115°C, el cono fue 32 V.

Los tiempos de retención (HPLC t.a.) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. La masa se da como relación m/z.

Procedimiento 3:

Instrumentación: bomba binaria de HPLC HP1100; automuestreador Gilson 215, detector de UV de longitud de onda única HP1100, un detector de dispersión de luz evaporativa (ELS) Sedex 75c (Sedere, Francia); y un espectrómetro de masa PE/Sciex API-2000.

Condiciones de la cromatografía: columnas YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm, 5 µm S5; con fases móviles para HPLC que consisten en 0,5% de ácido fórmico en agua de grado HPLC (A) y 0,5% ácido fórmico en acetonitrilo de grado HPLC (B). El gradiente de HPLC se muestra en la tabla se realizó con inyecciones de 5 µl para cada muestra. La detección UV a 220 nm.

Gradiente LC/MS/UV/ELS			
Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	% A	% B
0,00	2,0	98	2
2,58	2,0	2	98
3,08	2,0	2	98
3,13	2,0	0	100
3,28	2,0	0	100

3,33	2,0	98	2
4,00	2,0	98	2

La fuente de Turbo IonSpray se empleó con un voltaje de spray iónico de 5kV, una temperatura de 475°C, y los voltajes de orificio y anillo de 10V y 250V respectivamente. Los iones positivos se barrieron en Q1 desde 160 a 800 amu.

5 Cuando sea necesario, los compuestos se han purificado por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C₁₈ (19 x 50 mm, 5 µm) usando un HPLC preparativa Waters 600 equipado con un detector PDA 996 Waters y un espectrómetro de masa cuádrupolar único Micromass mod. ZMD, ionización por aspersión de electrones, modo positivo. La fase móvil A fue agua con 0,01% de TFA, y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente de 10 a 90% de B en 8
10 min, mantenimiento 90% de B 2 min. Velocidad de flujo 20 ml/min.

La espectrometría ¹H-RMN se realizó en un Mercury VX 400 que opera a 400,45 MHz equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm [1H (15N-31P) ID_PFG Varian].

Como se indicó antes, varios compuestos de fórmula (I) de la invención se han sintetizado en paralelo, de acuerdo con técnicas de química combinatoria.

15 En este aspecto, algunos compuestos preparados de este modo se identificaron de modo conveniente e inequívoco, según el sistema codificador de tablas de IX a XVI, junto con el tiempo de retención de HPLC (procedimientos 1 a 3) y masa.

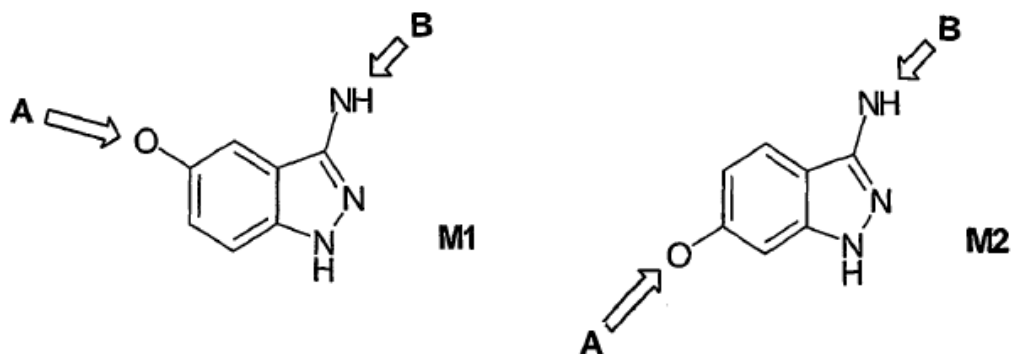
Cada código, que identifica un único compuesto de fórmula (I) específico, consiste en tres unidades de A-M-B.

20 A representa cualquier sustituyente R₁- [véase fórmula (I)] y está unido al resto del resto indazol a través del átomo de oxígeno para obtener derivados de indazol sustituidos en la posición 5 (A-M1-B) o en la posición 6 (A-M2-B); cada radical A (sustituyente) está representado en la siguiente tabla VII.

25 En conjunto con el grupo -NH- de la posición 3 del resto indazol al cual está unido, B-NH- representa el grupo R de fórmula (I); cada radical B (sustituyente) está representado en la siguiente tabla VIII.

M se refiere al núcleo central del resto 3-amino-indazol divalente que tiene el grupo -O- en posición 5 o 6 y está sustituido con los grupos A y B.

30 En particular, M puede variar de M1 o M2 como en la siguientes fórmula, cada una identifica un compuesto que está sustituido con los grupos A-O- en la posición 5 (M1) o en la posición 6 (M2)



Para facilitar la referencia, cada uno de los grupos A o B de las tablas VII y VIII ha sido identificado con la fórmula química apropiada que también indica el punto de unión con el resto de la molécula M.

- 5 Solo a modo de ejemplo, el compuesto A21-M1-B10 de la tabla XI (véase ejemplo 11, entrada 429) representa un indazol, M1 está sustituido en la posición 5 (a través del átomo de oxígeno) por el grupo A21 y en la posición 3 (a través del grupo -NH-) por el grupo B10; asimismo, el compuesto A10-M2-B70 de la tabla XII (véase ejemplo 12, entrada 281)
- 10 el grupo A10 y en posición 3 (a través del grupo -NH-) por el grupo B70:

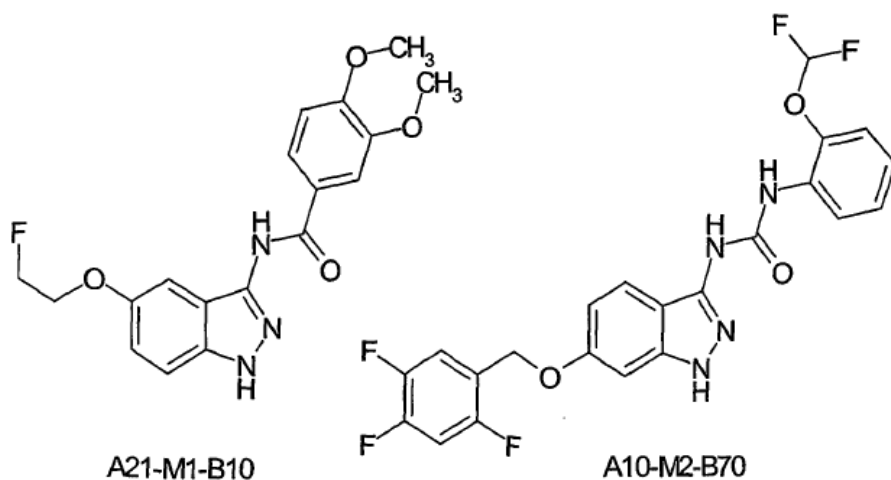
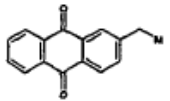
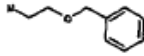


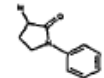


Tabla VII- Grupos A

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
M-H	A00		A13		A27
	A01		A14		A29

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A02		A15		A30
	A03		A16		A31
	A04		A17		A32
	A05		A18		A33
	A06		A20		A35
	A07		A21		A36
	A08		A22		A37
	A09		A23		A38
	A10		A24		A39
	A11		A25		A40
	A12		A26		
	A41		A53		A64
	A43		A54		A65
	A44		A55		A66

(continuación)

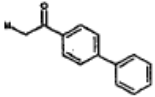


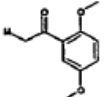


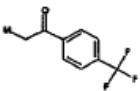

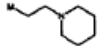
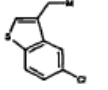
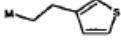


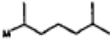
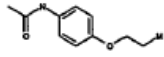
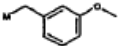
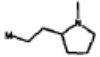



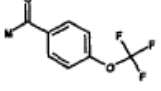

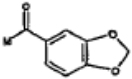
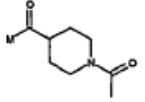

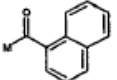
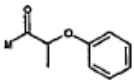
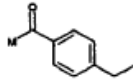

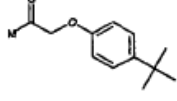
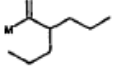
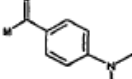

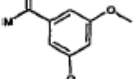
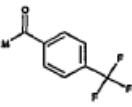
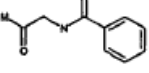
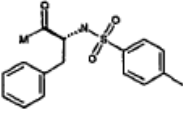
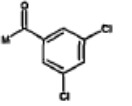
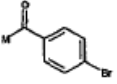
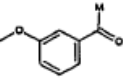
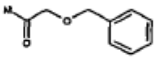
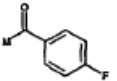

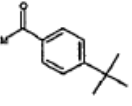
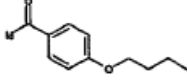
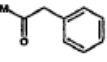
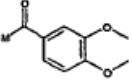
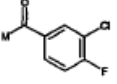
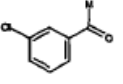

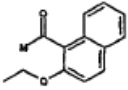
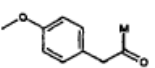
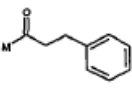
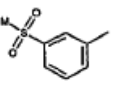
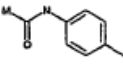
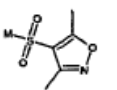
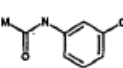
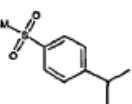
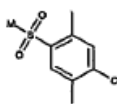
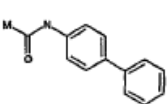

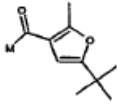
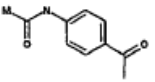
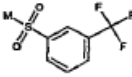
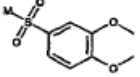
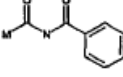
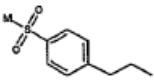
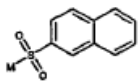

Fragmento	Código		Fragmento	Código		Fragmento	Código
	A45			A56			A67
	A46			A57			A68
	A47			A58			A69
	A48			A59			A70
	A50			A60			A71
	A51			A61			
	A52			A62			

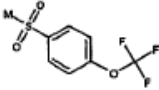
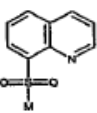
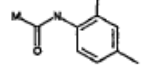
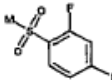
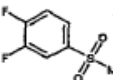
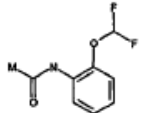
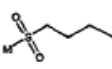
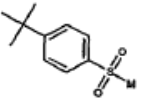
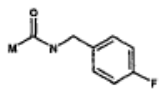
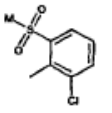
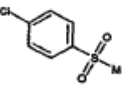
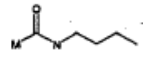
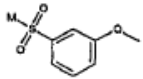
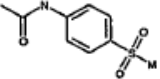
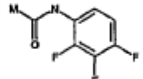
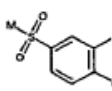
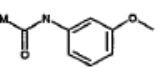
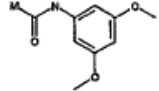
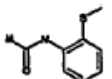
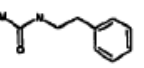
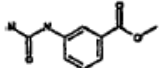
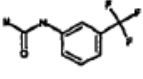
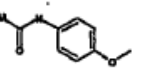
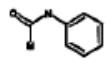
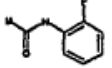
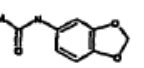
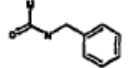
Tabla VIII- Grupos B

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B01		B12		B23
	B02		B13		B24
	B03		B14		B25
	B04		B15		B26
	B05		B16		B27

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B06		B17		B28
	B07		B18		B29
	B08		B19		B31
	B09		B20		832
	B10		B21		B33
	B11		B22		B35
	B36		B50		B63
			B51		B64
	B40		B52		B65
	B41		B53		B66
	B42		B54		B67
	B43		B55		B68

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B44		B56		B69
	B45		B57		B70
	B46		B58		B71
	B47		B59		B72
	848		B61		B73
	B49		B62		B74
	B75		B78		B81
	B76		879		B82
	B77		880		B83

Los siguientes grupos B de la Tabla VIII B no se incluyen dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados: B5-B30, B33-B35, B37-B40, B42-B45, B47-B54, BS7-B67, B69-B71, B73-B77, B79 y B81.

Ejemplo 1

6-Metoxi-1H-indazol-3-amina (intermedio de síntesis)

A una suspensión enfriada en hielo de 66,35 g (0,448 mol) de 2-amino-4-metoxibenzonitrilo en 530 ml de HCl concentrado, una solución de 37,07 g (0,537 mol) de nitrito de sodio en 55 ml de agua se añadió gota a gota. Después de 1,5 horas la suspensión fría se añadió gota a gota a una solución preformada de 679,25 g (3,58 mol) de cloruro estañoso en 530 ml de ácido clorhídrico concentrado (HCl), a 5°C. Después de 3 horas la suspensión fría se

filtró y el sólido húmedo se trató con 1,7 l de agua hirviendo durante 30 min. La solución turbia caliente se clarificó por filtración a través de un filtro de paño. Los licores se enfriaron en hielo y trataron gota a gota con 0,81 de NaOH 17%. El sólido se filtró y secó al vacío a 50°C: Se obtuvieron 67,2 g de producto en forma de un sólido marrón claro. Rendimiento = 91,9%. pf =195-197°C desc. HPLC t.a. 1,9 [M+H]⁺ = 164

¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm): 3,74 (s, 3H), 5,17 (ancho s, 2H), 6,5 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 11,07 (s, 1H).

Ejemplo 2

2-({6-metoxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

10 20 g (0,122 mol) de 6-metoxi-1H-indazol-3-amina, 20 g (0,135 mol) de anhídrido ftálico y 140 mg (1,22 mmol) de 4-dimetilaminopiridina se refluaron en 0,4 l de acetonitrilo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a 5°C y se filtró obteniendo una primera cosecha de producto (24,2 g). Los licores madre se concentraron al vacío y trataron con 70 ml de éter ter-butil metílico (MTBE): se obtuvo una segunda cosecha de producto (5,8 g) por filtración. Posteriormente, se
15 obtuvo un total de 30,0 g de producto en forma de sólido amarillo. Rendimiento = 83,6%. PF = 193-195°C

HPLC t.a. 4,7 [M+H]⁺ = 294 [2M+H]⁺ = 587 [3M+H]⁺ = 880

¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm) : 3,84 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,91-8,1 (m, 4H), 13,14 (s, 1H).

20 **Ejemplo 3**

2-({6-hidroxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una mezcla de 24,2 g (82,5 mmol) de 2-({6-metoxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 73,4 g (0,635 mol) de clorhidrato de piridina se calentó a 200°C durante 4 horas. La solución marrón resultante se enfrió a 140°C y se vertió lentamente en una mezcla bien agitada
25 de 250 ml de HCl 0,2 N y 350 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se salinizó (45 g de NaCl) y se extrajo dos veces con 350 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío a volumen pequeño. El precipitado se filtró y secó: se obtuvieron 15,89 g de producto en forma de sólido amarillo. Rendimiento = 68,9%. PF = 265-270°C desc.

30 HPLC t.a. 3,7 [M+H]⁺ = 280 [2M+H]⁺ = 559 [3M+H]⁺ = 838

¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm): 6,65 (dd, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,97 (m, 4H), 9,73 (ancho s, 1H) 12,86 (s, 1H).

Ejemplo 4

2-(6-{{ter-butil(dimetil)silil}oxi})-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

35 (intermedio de síntesis)

A una suspensión de 15,03 g (53,82 mmol) de 2-({6-hidroxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 150 ml de diclorometano, se añadió una solución de 20,19 g (0,134 mol) de cloruro de TBDMS en 75 ml de diclorometano. La mezcla resultante se trató gota a gota con 12,06 ml (80,73 mmol) de 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) a temperatura ambiente, obteniendo una solución transparente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se vertió en 250 ml de HCl 0,5 N. La fase acuosa se separó y extrajo con 120 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto húmedo se agitó en 50 ml de acetato de etilo a 50°C. Posteriormente, aproximadamente una mitad del disolvente se evaporó al vacío y la mezcla se trató gota a gota con 100 ml de ciclohexano. El producto se aisló por succión en forma de sólido amarillo (15,04 g). Rendimiento = 71,0%. PF = 207-209°C. HPLC t.a. 7,6 [M+H]⁺ = 394 [2M+H]⁺ = 787

¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm) : 0,21 (s, 6H), 0,98 (s, 9H), 6,71 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,1 (m, 2H).

15 **Ejemplo 5**

5-benciloxi-1H-indazol-3-amina (intermedio de síntesis)

A una suspensión enfriada en hielo de 63,27 g (0,282 mol) de 2-amino-5-(benciloxi)benzonitrilo en 500 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadió gota a gota una solución de 23,32 g (0,338 mol) de nitrito de sodio en 75 ml de agua. Después de 2 horas la suspensión fría se añadió gota a gota a una solución preformada de 509,25 g (2,26 mol) de cloruro estañoso en 380 ml de HCl concentrado, a 2°C. Después de 3 horas la suspensión fría se filtró y el sólido húmedo se trató con 1,8 l de agua hirviendo y 300 ml de etanol 95° durante 30 min. La solución turbia caliente se clarificó por filtración a través de un filtro de paño. Los licores se concentraron para eliminar etanol y se trató gota a gota con 0,35 l de NaOH 35% a 4°C. El sólido se filtró y secó al vacío a 50°C: se obtuvieron 73,82 g de producto en forma de un sólido marrón claro. PF = 193-195°C HPLC t.a. 4,7 [M]⁺ = 240 [2M+H]⁺ = 479

¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm): 5,03 (s, 2H), 5,16 (ancho s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,27-7,49(m, 5H).

30 **Ejemplo 6**

2-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se trataron 73,82 g de 5-benciloxi-1H-indazol-3-amina bajo agitación con 3 l de acetonitrilo. El licor se hizo decantar y el residuo se trató con una mezcla de 0,5 l de metanol y 0,5 l de acetato de etilo, bajo agitación. El sólido restante se filtró (11,05 g de sales de estaño) y el licor se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en el primer licor y el disolvente se extrajo al vacío a un volumen final de aproximadamente 1 l. A esta solución, se añadieron

45,97 g (0,31 mol) de anhídrido ftálico y 345 mg (2,82 mmol) de 4-dimetilamino piridina. La mezcla se reflujo durante 2 horas, posteriormente, se concentró al vacío para obtener una cosecha del producto (70,11 g). Los licores madre se concentraron a sequedad y el residuo se trató con 30 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter ter-butilmetílico (MTBE): se obtuvo una
 5 segunda cosecha de producto (9,75 g) por filtración. Posteriormente se obtuvo un total de 79,86 g de producto en forma de sólido amarillo. Rendimiento = 76,6% durante las dos etapas. PF = 190-192°C HPLC t.a. 6,5 min. [M+H]⁺ = 370 [2M+H]⁺ = 739

¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm) : 5 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,3-7,47 (m, 5H), 7,52 (d, 2H), 8,(m, 4H), 13,27 (s, 1H).

10 **Ejemplo 7**

2-(5-hidroxi-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una mezcla de 46,14 g (0,125 mol) de 2-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 143,35 g (1,24 mol) de clorhidrato de piridina se calentó a 180°C durante 1,5 horas. La solución marrón resultante se enfrió a 120°C y se vertió lentamente en una mezcla
 15 bien agitada de 800 ml de HCl 0,5 N. El precipitado se filtró y secó: se obtuvieron 32,26 g de producto en forma de sólido amarillo. Rendimiento = 92,4%.

PF >270°C HPLC t.a. 3,2 [M+H]⁺ = 280 [2M+H]⁺ = 559

¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm) : 6,8 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8 (m, 4H), 9,2 (s, 1H) 13,12 (s, 1H).

20 **Ejemplo 8**

2-[5-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (intermedio de síntesis)

A una suspensión de 32,26 g (0,115 mol) de 2-(5-hidroxi-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 320 ml de diclorometano, se añadió una solución de 43,54 g (0,288 mol) de cloruro de TBDMS en 150 ml de diclorometano. La mezcla resultante se trató gota a gota con
 25 35,5 ml (0,23 mol) de 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) a temperatura ambiente, obteniendo una solución transparente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de una solución 0,1 N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se separó y extrajo con 200 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano-ciclohexano-acetato de etilo (4:4:2). Se obtuvieron 36,03 g de
 30 producto en forma de sólido blanco. Rendimiento = 79,2%. PF = 225-228°C. HPLC t.a. 8,3 [M+H]⁺ = 394 [2M+H]⁺ = 787 ¹H RMN (DMSO-d₆), señales diagnósticas (ppm): 0,15 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 6,98 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,96 (m, 4H), 13,25 (s, 1H).

Ejemplo 9**N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida**

Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 ml de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina se secó posteriormente al vacío.

10 La identidad de la resina y el rendimiento de la carga se revisaron por la escisión del producto cargado:

Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺= 394.

La resina obtenida de la primera etapa (500 mg, 0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de la mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 500 µl de monohidrato de hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se revisó por escisión. La reacción se realizó como se describió antes.

25 Producto escindido: 6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: HPLC t.a. Procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺= 264; [M-H]⁻= 262

Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano; se añadieron N,N'-diisopropiletilamina (131 µl, ~10 eq) y cloruro de benzoílo (30 µl, ~3 eq). La agitación a temperatura ambiente se mantuvo durante 20 horas, la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente antes de secar al vacío.

La identidad de la resina fue examinada por la escisión del producto cargado. La reacción se realizó como se describió previamente.

35 Producto escindido: N-(6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)benzamida HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,47 [M+H]⁺= 368 [M-H]⁻= 366

La resina obtenida de la etapa previa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

Se suspendieron 100 mg de resina en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperó el compuesto del título.

N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,5 [M+H]⁺= 253,99 [M-H] ⁻= 252.

Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 9, 2-(6-{{ter-butil(dimetil)silil}oxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona se colocaron sobre la resina y posteriormente, por el seguimiento del esquema de síntesis descrito, se sintetizaron los productos siguientes.

N-(5-Hidroxi-indazol-3-il)-benzamida: Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,08 [M+H]⁺= 253,99

2-(4-ter-butilfenoxi)-N-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)acetamida no reivindicado
Procedimiento de HPLC 1 t.a. 5,38 [M+H] ⁺= 340,2

N-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida no reivindicado
Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,35 [M+H]⁺= 298,1

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)-3-fenilpropanamida Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,94 [M+H] ⁺= 282,1

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)ciclopropanocarboxamida Procedimiento de HPLC 1 t.a. 2,36 [M+H]⁺= 218,1

Al proceder de la misma manera (ejemplo 9), se sintetizaron 7 productos en paralelo y se codificaron en la tabla IX, como se indicó antes; se informan el tiempo de retención de HPLC relacionado y el hallado experimentalmente [M+H]⁺. El compuesto de la entrada Núm. 3,5-7 de Tabla IX no se incluyen dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

Tabla IX

Entrada	Compuesto	Procedimiento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺
1	A00-M1-B36	1	3,68	282,1
2	A00-M1-831	1	2	218,1
3	A00-M1-B33	1	4,05	288

4	A00-M2-868	1	3,08	235,1
5	A00-M2-B15	1	5,52	340,2
6	A00-M2-B35	1	3,62	298,1
7	A00-M2-B33	1	4,38	288

Ejemplo 10**N-Butil-N'-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)urea**

Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-ter-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina posteriormente se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se examinaron por la escisión del producto cargado:

Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺= 394.

La resina obtenida de la primera etapa (500 mg, ~0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 500 µl de monohidrato de hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente.

La identidad de la resina se examinó por escisión. La reacción se realizó como se describió antes.

Producto escindido: 6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: HPLC t.a. Procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺= 264; [M-H]⁻= 262

Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2 ml de dimetilformamida; se añadió N-butyl isocianato (28 µl ~5 eq). La suspensión se calentó a 50°C. El calentamiento y la agitación se mantuvieron durante 60 horas, posteriormente la suspensión se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

Posteriormente se suspendieron 100 mg de resina en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperó el compuesto del título.

5 1-butil-3-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)-urea Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,87 [M+H]⁺= 249 [M-H] ⁻= 247.

Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 10, 2-(6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona se colocaron sobre la resina y posteriormente, al seguir el esquema de
10 síntesis descripto, se sintetizaron los siguientes productos.

1-butil-3-(5-hidroxi-1H-indazol-3-il)-urea Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,65 [M+H]⁺= 249 [M-H] ⁻= 247

N-bencil-N'-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)urea Procedimiento de HPLC 1 t.a.: 4 [M+H]⁺= 283,1

15 N-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)-N'-isopropilurea Procedimiento de HPLC 1 t.a.: 2,92 [M+H]⁺= 235,1

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)-N'-fenilurea Procedimiento de HPLC 1 t.a.: 4,4 [M+H]⁺= 269,1

Procediendo de la misma manera (ejemplo 10), se sintetizaron 13 productos en paralelo y se codificaron en la tabla X, como se indicó antes; se informan el tiempo de retención de HPLC relacionado y el [M+H]⁺ hallado experimentalmente.

El compuesto de la entrada Núm. 2 y 4-11 de Tabla X no se incluye dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

25 **Tabla X**

Entrada	Compuesto	Procedimiento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺
1	A00-M1-B68	3	1,39	235,1
2	A00-M1-B63	3	1,89	283,1
3	A00-M1-B78	3	1,85	297,1
4	A00-M1-B79	3	1,71	299,1
5	A00-M1-862	3	1,77	299,1
6	A00-M1-B64	3	2,01	303,1
7	A00-M1-B66	3	1,65	311,1
8	A00-M1-B17	3	1,33	311,1

9	A00-M1-B74	3	1,83	329,1
10	A00-M1-B76	3	2,12	337,1
11	A00-M1-B65	3	2,27	345,1
12	A00-M2-B83	1	4,15	283,1
13	A00-M1-B82	1	4,15	269,1

Ejemplo 11

N-(6-Benciloxi-1H-indazol-3-il)-benzamida

Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina posteriormente se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se examinaron por la escisión del producto cargado:

Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H] += 394.

La resina obtenida de la primera etapa (500 mg, ~0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 500 µl de monohidrato de hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se examinó por escisión. La reacción se realizó como se describió antes.

6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina HPLC t.a. Procedimiento 1: 5,99 [M+H] += 264 [M-H] -= 262

Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano; se añadieron N,N'-diisopropiletilamina (131 µl, ~10 eq) y cloruro de benzoílo (30 µl, ~3eq). La agitación a temperatura ambiente se mantuvo durante 20

horas, posteriormente la resina se filtró y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se examinó por la escisión del producto cargado. La reacción se realizó como se describió previamente.

5 N-(6-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1H-indazol-3-il)benzamida Procedimiento de HPLC 1 t.a.:
7,47 [M+H]⁺= 368 [M-H] 366

La resina obtenida de la tercera etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche
10 posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

La identidad de la resina se examinó por la escisión del producto cargado. La reacción se realizó como se describió previamente.

15 N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,5 [M+H]⁺=
253,99 [M-H] -= 252.

La resina obtenida de la cuarta etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, posteriormente se añadieron 43 µl de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (~1,5 eq) y 57 µl de bromuro de bencilo (~6 eq). La suspensión se agitó durante 16 horas. La resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol,
20 dimetilformamida, metanol y diclorometano.

Se suspendieron 100 mg de resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperó el compuesto del título deseado.

25 N-(6-Benciloxi-1H-indazol-3-il)-benzamida HPLC t.a. Procedimiento 1: 6,17 [M+H]⁺=
344.

Procediendo de una manera similar al del Ejemplo 11, 2-(6-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona se colocaron sobre la resina y posteriormente, al seguir el esquema de
30 síntesis descripto, se sintetizaron los siguientes productos.

N-(5-benciloxi-1H-indazol-3-il)-benzamida HPLC t.a. 6,05 [M+H]⁺ += 344 ;

2-({3-[(3-fenilpropanoil)amino]-1H-indazol-5-il}oxi)butanoato de metilo Procedimiento
HPLC 2 t.a. 8,2 [M+H]⁺= 382,1;

35 N-{5-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida
Procedimiento de HPLC 2 t.a. 7,19 [M+H]⁺= 377,2;

2-({3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-5-il}oxi)butanoato de metilo Procedimiento de HPLC 2 t.a. 7,05 [M+H]⁺= 318,1

2-({3-[(4-metoxifenil)acetil]amino}-1H-indazol-5-il)oxi]butanoato de metilo, no reivindicado Procedimiento de HPLC 2 t.a. 7,78 [M+H]⁺= 398,2:

5 N-{6-[(2-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida Procedimiento de HPLC 2 t.a. 8,38 [M+H]⁺= 322,1;

N-{6-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida Procedimiento de HPLC 2 t.a. 7,41 [M+H]⁺= 377,2;

10 2-({3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-6-il}oxi)butanoato de metilo Procedimiento de HPLC 1 t.a. 4,31 [M+H]⁺= 318,1;

2-({3-[(3-clorobenzoi)amino]-1H-indazol-6-il}oxi)butanoato de metilo, no reivindicado Procedimiento de HPLC 1 t.a. 6,02 [M+H]⁺= 388,1

15 Procediendo de la misma manera (ejemplo 11), se sintetizaron 806 productos en paralelo y se codificaron en la tabla XI, como se indicó antes; se informan el procedimientos de HPLC relacionado y el tiempo de retención junto con los hallados experimentalmente [M+H]⁺.

Los compuestos de la entrada Núm. 9-19, 41-68 y 223-806 de la Tabla XI no se incluyen dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

Tabla XI

Entrada	compuesto	Procedimiento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺	Entrada	compuesto	Procedimiento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺
1	A29-M1-B36	2	8,18	441,2	404	A02-M1-B10	3	2,06	404,2
2	A31-M1-B36	2	8,02	350,2	405	A03-M1-B10	3	2,37	472,1
3	A35-M1-B36	2	8,18	429,2	406	A03-M2-B10	3	2,48	472,1
4	A40-M1-B36	2	8,91	469,2	407	A04-M1-B10	3	2,07	422,1
5	A38-M1-B31	2	8,27	322,1	408	A04-M2-B10	3	2,2	422,1
6	A03-M1-B31	2	8,91	376,1	409	A05-M1-B10	3	2,3	500,1

ES 2 357 502 T3

7	A31-M1-B31	2	6,95	286,1	410	A05-M2-B10	3	2,41	500,1
8	A35-M1-B31	2	7,08	365,2	411	A06-M1-B10	3	1,85	354,1
9	A29-M1-B15	2	9,28	499,2	412	A07-M1-B10	3	2,17	440,1
10	A31-M1-B15	2	9,11	408,2	413	A07-M2-B10	3	2,28	440,1
11	A35-M1-B15	2	9,3	487,2	414	A08-M1-B10	3	2,3	488,1
12	A32-M1-B15	2	9,39	440,2	415	A08-M2-B10	3	2,41	488,1
13	A38-M1-B35	2	8,73	402,2	416	A09-M1-B10	3	2,14	464,2
14	A29-M1-B35	2	7,87	457,2	417	A10-M1-B10	3	2,24	458,1
15	A31-M1-B35	2	7,61	366,2	418	A10-M2-B10	3	2,27	458,1
16	A35-M1-B35	2	7,82	445,2	419	A11-M1-B10	3	2,2	470,1
17	A39-M1-B35	2	8,09	446,2	420	A11-M2-B10	3	2,27	470,1
18	A40-M1-B35	2	8,67	485,2	421	A12-M1-B10	3	2,05	380,2
19	A29-M1-B33	2	8,37	447,1	422	A12-M2-B10	3	2,09	380,2
20	A38-M2-B36	2	9,16	386,2	423	A14-M1-B10	3	2,07	366,1
21	A45-M2-B36	2	9,27	476,2	424	A15-M1-B10	3	2,33	449,1
22	A03-M2-B36	2	9,59	440,1	425	A16-M1-B10	3	2,19	429,1
23	A29-M2-B36	2	8,35	441,2	426	A18-M2-B10	3	2,4	440,1

ES 2 357 502 T3

24	A31-M2- B36	2	8,45	350,2		427	A18-M1- B10	3	2,3	440,1
25	A44-M2- B36	2	8,72	434,1		428	A20-M1- B10	3	2,5	472,1
26	A46-M2- B36	2	8,61	460,2		429	A21-M1- B10	3	1,85	360,1
27	A35-M2- B36	2	8,26	429,2		430	A22-M1- B10	3	2,74	540,1
28	A32-M2- B36	2	8,3	382,2		431	A23-M1- B10	3	2,47	438,1
29	A41-M2- B36	2	8,98	476,2		432	A24-M1- B10	3	2,35	458,1
30	A39-M2- B36	2	8,52	430,2		433	A25-M1- B10	3	2,55	490,1
31	A40-M2- B36	2	9,05	469,2		434	A26-M1- B10	3	2,01	374,1
32	A45-M2- B31	2	8,65	412,2		435	A27-M2- B10	3	2,41	448,2
33	A03-M2- B31	2	9,01	376,1		436	A02-M1- B11	3	2,25	362,1
34	A31-M2- B31	2	7,5	286,1		437	A02-M2- B11	3	2,3	362,1
35	A44-M2- B31	2	7,87	370,1		438	A03-M1- B11	3	2,55	430,0
36	A46-M2- B31	2	7,77	396,1		439	A03-M2- B11	3	2,59	430,0
37	A35-M2- B31	2	7,27	365,2		440	A04-M1- B11	3	2,25	380,1
38	A41-M2- B31	2	8,26	412,2		441	A04-M2- B11	3	2,31	380,1
39	A39-M2- B31	2	7,64	366,1		442	A05-M1- B11	3	2,47	458,0
40	A40-M2- B31	2	8,34	405,2		443	A05-M2- B11	3	2,52	458,0

ES 2 357 502 T3

41	A29-M2- B15	2	9,39	499,2		444	A06-M1- B11	3	2,03	312,1
42	A31-M2- B15	2	8,99	408,2		445	A07-M2- B11	3	2,39	398,1
43	A35-M2- B15	2	9,35	487,2		446	A08-M1- B11	3	2,53	446,1
44	A32-M2- B15	2	9,42	440,2		447	A08-M2- B11	3	2,52	446,1
45	A29-M2- B35	2	8,01	457,2		448	A10-M1- B11	3	2,41	416,1
46	A31-M2- B35	2	8,03	366,2		449	A10-M2- B11	3	2,39	416,1
47	A44-M2- B35	2	8,41	450,1		450	A11-M2- B11	3	2,38	428,1
48	A35-M2- B35	2	7,95	445,2		451	A12-M2- B11	3	2,21	338,1
49	A32-M2- B35	1	5,21	398,2		452	A13-M2- B11	3	2,54	492,1
50	A41-M2- B35	2	8,7	492,2		453	A14-M1- B11	3	2,17	324,1
51	A38-M2- B33	2	9,32	392,1		454	A15-M1- B11	3	2,43	407,1
52	A03-M2- B33	2	9,75	446,0		455	A16-M1- B11	3	2,29	387,1
53	A29-M2- B33	2	8,56	447,1		456	A17-M1- B11	3	2,07	381,1
54	A44-M2- B33	2	8,9	440,0		457	A18-M2- B11	3	2,51	398,1
55	A46-M2- B33	2	8,81	466,1		458	A18-M1- B11	3	2,41	398,1
56	A35-M2- B33	2	8,46	435,1		459	A20-M1- B11	3	2,61	430,1
57	A41-M2- B33	2	9,14	482,1		460	A21-M1- B11	3	1,94	318,1

ES 2 357 502 T3

58	A39-M2- B33	2	8,74	436,1		461	A22-M1- B11	3	2,85	498,1
59	A40-M2- B33	2	9,22	475,1		462	A23-M1- B11	3	2,57	396,1
60	A30-M1- B29	1	6,39	388,2		463	A24-M1- B11	3	2,46	416,1
61	A31-M1- B29	1	4,72	352,2		464	A25-M1- B11	3	2,67	448,1
62	A29-M1- B29	1	5,33	443,2		465	A26-M1- B11	3	2,13	332,1
63	A03-M1- B29	1	7,09	442,1		466	A27-M2- B11	3	2,51	406,1
64	A37-M1- B29	2	7,81	400,2		467	A01-M1- B12	3	2,11	376,1
65	A30-M2- B29	1	6,56	388,2		468	A02-M1- B12	3	2,42	428,1
66	A31-M2- B29	2	8,33	352,2		469	A02-M2- B12	3	2,54	428,1
67	A29-M2- B29	1	5,5	443,2		470	A03-M1- B12	3	2,69	496,0
68	A03-M2- B29	1	7,22	442,1		471	A03-M2- B12	3	2,73	496,0
69	A41-M2- B01	1	6,56	448,2		472	A04-M1- B12	3	2,42	446,1
70	A32-M2- B32	1	5,34	368,2		473	A05-M1- B12	3	2,63	524,0
71	A47-M2- B32	2	8,63	454,1		474	A05-M2- B12	3	2,69	524,0
72	A48-M2- B32	1	7,31	448,1		475	A06-M1- B12	3	2,25	378,1
73	A43-M2- B32	1	5,33	366,2		476	A07-M1- B12	3	2,49	464,1
74	A33-M1- B32	1	5,32	416,2		477	A07-M2- B12	3	2,55	464,1

ES 2 357 502 T3

75	A35-M1-B32	1	5,33	415,2		478	A08-M1-B12	3	2,6	512,1
76	A31-M1-B01	1	4,7	322,1		479	A09-M1-B12	3	2,54	488,1
77	A36-M1-B01	2	7,45	334,1		480	A09-M2-B12	3	2,56	488,1
78	A29-M1-B01	1	5,29	413,2		481	A10-M1-B12	3	2,64	482,1
79	A01-M1-B01	3	1,81	292,1		482	A10-M2-B12	3	2,63	482,1
80	A01-M2-B01	3	1,95	292,1		483	A11-M1-B12	3	2,57	494,1
81	A03-M1-B01	3	2,47	412,1		484	A11-M2-B12	3	2,6	494,1
82	A03-M2-B01	3	2,55	412,1		485	A12-M1-B12	3	2,49	404,1
83	A04-M1-B01	3	2,15	362,1		486	A13-M1-B12	3	2,75	558,1
84	A04-M2-B01	3	2,27	362,1		487	A14-M1-B12	3	2,47	390,1
85	A05-M1-B01	3	2,39	440,0		488	A15-M1-B12	3	2,67	473,1
86	A05-M2-B01	3	2,47	440,0		489	A16-M1-B12	3	2,57	453,1
87	A06-M1-B01	3	1,93	294,1		490	A17-M1-B12	3	2,39	447,1
88	A07-M1-B01	3	2,24	380,1		491	A18-M2-B12	3	2,77	464,1
89	A07-M2-B01	3	2,35	380,1		492	A18-M1-B12	3	2,67	464,1
90	A08-M1-B01	3	2,39	428,1		493	A20-M1-B12	3	2,85	496,1
91	A09-M1-B01	3	2,29	404,2		494	A21-M1-B12	3	2,31	384,1

ES 2 357 502 T3

92	A09-M2-B01	3	2,25	404,2		495	A22-M1-B12	3	3,05	564,1
93	A10-M1-B01	3	2,31	398,1		496	A23-M1-B12	3	2,83	462,1
94	A10-M2-B01	3	2,36	398,1		497	A24-M1-B12	3	2,71	482,1
95	A11-M1-B01	3	2,26	410,1		498	A25-M1-B12	3	2,89	514,1
96	A11-M2-B01	3	2,31	410,1		499	A26-M1-B12	3	2,43	398,1
97	A12-M1-B01	3	2,12	320,1		500	A27-M2-B12	3	2,77	472,1
98	A13-M2-B01	3	2,5	474,1		501	A01-M1-B13	3	1,39	341,2
99	A13-M1-B01	3	2,53	474,1		502	A02-M1-B13	3	1,7	393,2
100	A14-M1-B01	3	2,13	306,1		503	A03-M1-B13	3	2	461,1
101	A15-M1-B01	3	2,39	389,1		504	A12-M1-B13	3	1,67	369,2
102	A16-M1-B01	3	2,26	369,1		505	A13-M1-B13	3	2,08	523,2
103	A17-M1-B01	3	2,04	363,1		506	A14-M1-B13	3	1,7	355,2
104	A18-M2-B01	3	2,45	380,1		507	A18-M2-B13	3	2,07	429,2
105	A18-M1-B01	3	2,37	380,1		508	A20-M1-B13	3	2,29	461,2
106	A20-M1-B01	3	2,58	412,1		509	A22-M1-B13	3	2,5	529,2
107	A21-M1-B01	3	1,9	300,1		510	A27-M2-B13	3	2,06	437,2
108	A22-M1-B01	3	2,81	480,1 1		511	A01-M1-B14	3	1,95	336,1

ES 2 357 502 T3

109	A23-M1-B01	3	2,53	378,1	512	A01-M2-B14	3	2,04	336,1
110	A24-M1-B01	3	2,42	398,1	513	A02-M1-B14	3	2,27	388,2
111	A25-M1-B01	3	2,63	430,1	514	A03-M1-B14	3	2,57	456,1
112	A26-M1-B01	3	2,07	314,1	515	A03-M2-B14	3	2,61	456,1
113	A27-M2-B01	3	2,47	388,2	516	A04-M1-B14	3	2,28	406,1
114	A01-M1-B02	3	1,82	336,1	517	A04-M2-B14	3	2,38	406,1
115	A01-M2-B02	3	1,97	336,1	518	A05-M1-B14	3	2,51	484,1
116	A02-M1-B02	3	2,14	388,1	519	A05-M2-B14	3	2,57	484,1
117	A02-M2-B02	3	2,26	388,1	520	A06-M1-B14	3	2,07	338,1
118	A03-M1-B02	3	2,44	456,0	521	A07-M1-B14	3	2,43	424,1
119	A04-M1-B02	3	2,14	406,1	522	A07-M2-B14	3	2,45	424,1
120	A04-M2-B02	3	2,27	406,1	523	A08-M1-B14	3	2,49	472,1
121	A05-M1-B02	3	2,36	484,0	524	A08-M2-B14	3	2,55	472,1
122	A05-M2-B02	3	2,46	484,0	525	A09-M1-B14	3	2,41	448,2
123	A06-M1-B02	3	1,92	338,1	526	A09-M2-B14	3	2,41	448,2
124	A07-M1-B02	3	2,29	424,1	527	A10-M1-B14	3	2,51	442,1
125	A07-M2-B02	3	2,35	424,1	528	A10-M2-B14	3	2,51	442,1

ES 2 357 502 T3

126	A08-M1-B02	3	2,35	472,1	529	A11-M1-B14	3	2,46	454,2
127	A08-M2-B02	3	2,46	472,1	530	A11-M2-B14	3	2,47	454,2
128	A09-M1-B02	3	2,2	448,1	531	A12-M2-B14	3	2,35	364,2
129	A09-M2-B02	3	2,25	448,1	532	A13-M1-B14	3	2,64	518,2
130	A10-M1-B02	3	2,3	442,1	533	A14-M1-B14	3	2,27	350,1
131	A11-M1-B02	3	2,25	454,1	534	A15-M1-B14	3	2,51	433,1
132	A11-M2-B02	3	2,3	454,1	535	A16-M1-B14	3	2,39	413,2
133	A12-M1-B02	3	2,1	364,1	536	A17-M1-B14	3	2,19	407,2
134	A13-M2-B02	3	2,48	518,1	537	A18-M2-B14	3	2,59	424,1
135	A13-M1-B02	3	2,49	518,1	538	A18-M1-B14	3	2,5	424,1
136	A14-M1-B02	3	2,11	350,1	539	A20-M1-B14	3	2,7	456,1
137	A15-M1-B02	3	2,39	433,1	540	A21-M1-B14	3	2,09	344,1
138	A16-M1-B02	3	2,26	413,1	541	A22-M1-B14	3	2,93	524,1
139	A17-M1-B02	3	2,06	407,1	542	A23-M1-B14	3	2,66	422,1
140	A18-M2-B02	3	2,47	424,1	543	A24-M1-B14	3	2,54	442,1
141	A18-M1-B02	3	2,37	424,1	544	A25-M1-B14	3	2,75	474,1
142	A20-M1-B02	3	2,56	456,1	545	A26-M1-B14	3	2,24	358,1

ES 2 357 502 T3

143	A21-M1- B02	3	1,93	344,1	546	A27-M2- B14	3	2,57	432,2
144	A22-M1- B02	3	2,79	524,1	547	A01-M1- B15	3	2,32	378,2
145	A23-M1- B02	3	2,53	422,1	548	A01-M2- B15	3	2,43	378,2
146	A24-M1- B02	3	2,41	442,1	549	A02-M1- B15	3	2,61	430,2
147	A25-M1- B02	3	2,61	474,1	550	A02-M2- B15	3	2,65	430,2
148	A26-M1- B02	3	2,1	358,1	551	A03-M1- B15	3	2,85	498,1
149	A27-M2- B02	3	2,48	432,1	552	A04-M1- B15	3	2,61	448,2
150	A01-M1- B03	3	2,01	342,1	553	A04-M2- B15	3	2,65	448,2
151	A01-M2- B03	3	2,13	342,1	554	A05-M1- B15	3	2,79	526,1
152	A02-M1- B03	3	2,32	394,1	555	A05-M2- B15	3	2,84	526,1
153	A02-M2- B03	3	2,42	394,1	556	A06-M1- B15	3	2,45	380,2
154	A03-M1- B03	3	2,61	462,1	557	A07-M1- B15	3	2,67	466,2
155	A04-M1- B03	3	2,32	412,1	558	A08-M1- B15	3	2,76	514,2
156	A04-M2- B03	3	2,43	412,1	559	A08-M2- B15	3	2,81	514,2
157	A05-M1- B03	3	2,54	490,0	560	A09-M1- B15	3	2,73	490,2
158	A06-M1- B03	3	2,13	344,1	561	A09-M2- B15	3	2,72	490,2
159	A06-M2- B03	3	2,24	344,1	562	A10-M1- B15	3	2,81	484,2

ES 2 357 502 T3

160	A07-M1-B03	3	2,4	430,1	563	A11-M1-B15	3	2,75	496,2
161	A07-M2-B03	3	2,5	430,1	564	A11-M2-B15	3	2,75	496,2
162	A08-M1-B03	3	2,52	478,1	565	A12-M1-B15	3	2,67	406,2
163	A08-M2-B03	3	2,61	478,1	566	A12-M2-B15	3	2,67	406,2
164	A09-M1-B03	3	2,36	454,2	567	A13-M2-B15	3	2,92	560,2
165	A09-M2-B03	3	2,41	454,2	568	A13-M1-B15	3	2,93	560,2
166	A10-M1-B03	3	2,46	448,1	569	A20-M1-B15	3	3,05	498,2
167	A11-M1-B03	3	2,4	460,1	570	A02-M1-B16	3	2,1	312,1
168	A11-M2-B03	3	2,46	460,1	571	A05-M1-B16	3	2,37	408,0
169	A12-M1-B03	3	2,29	370,1	572	A06-M1-B16	3	1,74	262,1
170	A12-M2-B03	3	2,37	370,1	573	A08-M1-B16	3	2,41	396,1
171	A14-M1-B03	3	2,34	356,1	574	A11-M1-B16	3	2,21	378,1
172	A15-M1-B03	3	2,57	439,1	575	A14-M1-B16	3	1,72	274,1
173	A16-M1-B03	3	2,46	419,1	576	A15-M1-B16	3	2,11	357,1
174	A17-M1-B03	3	2,26	413,2	577	A16-M1-B16	3	1,95	337,1
175	A18-M2-B03	3	2,65	430,1	578	A17-M1-B16	3	1,67	331,1
176	A18-M1-B03	3	2,55	430,1	579	A18-M1-B16	3	2,06	348,1

ES 2 357 502 T3

177	A20-M1-B03	3	2,75	462,1	580	A04-M1-B16	3	2,11	330,1
178	A21-M1-B03	3	2,17	350,1	581	A20-M1-B16	3	2,3	380,1
179	A22-M1-B03	3	2,97	530,1	582	A21-M1-B16	3	1,47	268,1
180	A23-M1-B03	3	2,71	428,1	583	A22-M1-B16	3	2,58	448,1
181	A24-M1-B03	3	2,59	448,1	584	A23-M1-B16	3	2,22	346,1
182	A25-M1-B03	3	2,8	480,1	585	A24-M1-B16	3	2,11	366,1
183	A26-M1-B03	3	2,29	364,1	586	A25-M1-B16	3	2,37	398,1
184	A27-M2-B03	3	2,66	438,2	587	A26-M1-B16	3	1,71	282,1
185	A01-M1-B04	3	1,62	282,1	588	A15-M1-B17	3	2,23	446,1
186	A01-M2-B04	3	1,76	282,1	589	A16-M1-B17	3	2,09	426,1
187	A02-M1-B04	3	1,99	334,1	590	A17-M1-B17	3	1,86	420,2
188	A02-M2-B04	3	2,11	334,1	591	A18-M1-B17	3	2,17	437,1
189	A03-M1-B04	3	2,32	402,0	592	A20-M1-B17	3	2,39	469,1
190	A03-M2-B04	3	2,41	402,0	593	A21-M1-B17	3	1,73	357,1
191	A04-M1-B04	3	2,01	352,1	594	A22-M1-B17	3	2,63	537,1
192	A04-M2-B04	3	2,13	352,1	595	A23-M1-B17	3	2,33	435,1
193	A05-M1-B04	3	2,24	430,0	596	A24-M1-B17	3	2,24	455,1

ES 2 357 502 T3

194	A05-M2-B04	3	2,34	430,0	597	A25-M1-B17	3	2,43	487,1
195	A06-M1-B04	3	1,75	284,1	598	A26-M1-B17	3	1,88	371,1
196	A06-M2-B04	3	1,89	284,1	599	A02-M1-B18	3	2,62	422,0
197	A07-M1-B04	3	2,1	370,1	600	A05-M1-B18	3	2,87	517,9
198	A07-M2-B04	3	2,21	370,1	601	A06-M1-B18	3	2,39	372,0
199	A08-M1-B04	3	2,25	418,1	602	A08-M1-B18	3	2,86	506,0
200	A08-M2-B04	3	2,35	418,1	603	A10-M1-B18	3	2,72	476,0
201	A09-M1-B04	3	2,08	394,1	604	A11-M1-B18	3	2,65	488,0
202	A09-M2-B04	3	2,1	394,1	605	A12-M1-B18	3	2,51	398,0
203	A10-M1-B04	3	2,19	388,1	606	A14-M1-B18	3	2,37	384,0
204	A11-M1-B04	3	2,14	400,1	607	A15-M1-B18	3	2,61	467,0
205	A11-M2-B04	3	2,17	400,1	608	A16-M1-B18	3	2,49	447,0
206	A12-M1-B04	3	1,98	310,1	609	A17-M1-B18	3	2,29	441,0
207	A13-M2-B04	3	2,35	464,1	610	A18-M1-B18	3	2,61	458,0
208	A13-M1-B04	3	2,39	464,1	611	A04-M1-B18	3	2,63	440,0
209	A14-M1-B04	3	1,94	296,1	612	A20-M1-B18	3	2,79	490,0
210	A15-M1-B04	3	2,25	379,1	613	A21-M1-B18	3	2,18	378,0

ES 2 357 502 T3

211	A16-M1-B04	3	2,11	359,1	614	A22-M1-B18	3	3,01	558,0
212	A17-M1-B04	3	1,87	353,1	615	A23-M1-B18	3	2,77	456,0
213	A18-M2-B04	3	2,31	370,1	616	A24-M1-B18	3	2,63	476,0
214	A18-M1-B04	3	2,22	370,1	617	A25-M1-B18	3	2,83	508,0
215	A20-M1-B04	3	2,43	402,1	618	A26-M1-B18	3	2,34	392,0
216	A21-M1-B04	3	1,69	290,1	619	A02-M1-B19	3	2,45	362,1
217	A22-M1-B04	3	2,69	470,1	620	A05-M1-B19	3	2,7	458,0
218	A23-M1-B04	3	2,39	368,1	621	A06-M1-B19	3	2,2	312,1
219	A24-M1-B04	3	2,27	388,1	622	A08-M1-B19	3	2,7	446,1
220	A25-M1-B04	3	2,49	420,1	623	A10-M1-B19	3	2,56	416,1
221	A26-M1-B04	3	1,9	304,1	624	A11-M1-B19	3	2,5	428,1
222	A27-M2-B04	3	2,31	378,1	625	A12-M1-B19	3	2,33	338,1
223	A01-M1-B05	3	1,84	335,1	626	A14-M1-B19	3	2,17	324,1
224	A01-M2-B05	3	2,01	335,1	627	A15-M1-B19	3	2,45	407,1
225	A02-M1-B05	3	2,2	387,2	628	A16-M1-B19	3	2,31	387,1
226	A02-M2-B05	3	2,32	387,2	629	A17-M1-B19	3	2,1	381,1
227	A03-M1-B05	3	2,51	455,1	630	A18-M1-B19	3	2,43	398,1

ES 2 357 502 T3

228	A04-M1-B05	3	2,2	405,2	631	A04-M1-B19	3	2,46	380,1
229	A04-M2-B05	3	2,33	405,2	632	A20-M1-B19	3	2,62	430,1
230	A05-M1-B05	3	2,43	483,1	633	A21-M1-B19	3	1,98	318,1
231	A05-M2-B05	3	2,53	483,1	634	A22-M1-B19	3	2,85	498,1
232	A06-M1-B05	3	1,97	337,2	635	A23-M1-B19	3	2,58	396,1
233	A06-M2-B05	3	2,12	337,2	636	A24-M1-B19	3	2,47	416,1
234	A07-M1-B05	3	2,29	423,2	637	A25-M1-B19	3	2,68	448,1
235	A07-M2-B05	3	2,4	423,2	638	A26-M1-B19	3	2,15	332,1
236	A08-M1-B05	3	2,43	471,2	639	A02-M1-B20	3	2,82	416,2
237	A08-M2-B05	3	2,53	471,2	640	A05-M1-B20	3	3,06	512,1
238	A09-M1-B05	3	2,26	447,2	641	A06-M1-B20	3	2,65	366,2
239	A09-M2-B05	3	2,3	447,2	642	A08-M1-B20	3	3,03	500,2
240	A10-M2-B05	3	2,4	441,1	643	A10-M1-B20	3	2,91	470,2
241	A11-M1-B05	3	2,31	453,2	644	A11-M1-B20	3	2,84	482,2
242	A11-M2-B05	3	2,36	453,2	645	A12-M1-B20	3	2,73	392,2
243	A12-M1-B05	3	2,18	363,2	646	A14-M1-B20	3	2,59	378,2
244	A13-M2-B05	3	2,54	517,2	647	A15-M1-B20	3	2,79	461,2

245	A13-M1- B05	3	2,57	517,2		648	A16-M1- B20	3	2,69	441,2
246	A14-M1- B05	3	2,19	349,2		649	A17-M1- B20	3	2,53	435,2
247	A15-M1- B05	3	2,46	432,2		650	A18-M1- B20	3	2,8	452,2
248	A16-M1- B05	3	2,32	412,2		651	A04-M1- B20	3	2,83	434,2
249	A17-M1- B05	3	2,11	406,2		652	A20-M1- B20	3	2,98	484,2
250	A18-M2- B05	3	2,53	423,2		653	A21-M1- B20	3	2,44	372,2
251	A21-M1- B05	3	1,98	343,1		654	A22-M1- B20	3	3,18	552,2
252	A26-M1- B05	3	2,15	357,2		655	A23-M1- B20	3	2,96	450,2
253	A27-M2- B05	3	2,53	431,2		656	A24-M1- B20	3	2,83	470,2
254	A01-M1- B06	3	2,07	360,1		657	A25-M1- B20	3	3,02	502,2
255	A01-M2- B06	3	2,22	360,1		658	A26-M1- B20	3	2,57	386,2
256	A02-M1- B06	3	2,44	412,1		659	A02-M1- B21	3	2,64	396,1
257	A02-M2- B06	3	2,48	412,1		660	A05-M1- B21	3	2,89	492,0
258	A03-M1- B06	3	2,65	480,0		661	A06-M1- B21	3	2,41	346,1
259	A03-M2- B06	3	2,75	480,0		662	A08-M1- B21	3	2,87	480,1
260	A04-M1- B06	3	2,39	430,1		663	A10-M1- B21	3	2,74	450,1
261	A04-M2- B06	3	2,49	430,1		664	A11-M1- B21	3	2,67	462,1

262	A05-M1- B06	3	2,59	508,0		665	A12-M1- B21	3	2,56	372,1
263	A05-M2- B06	3	2,66	508,0		666	A14-M1- B21	3	2,39	358,1
264	A06-M1- B06	3	2,21	362,1		667	A15-M1- B21	3	2,62	441,1
265	A06-M2- B06	3	2,32	362,1		668	A16-M1- B21	3	2,5	421,1
266	A07-M1- B06	3	2,51	448,1		669	A17-M1- B21	3	2,31	415,1
267	A07-M2- B06	3	2,56	448,1		670	A18-M1- B21	3	2,62	432,1
268	A08-M1- B06	3	2,57	496,1		671	A04-M1- B21	3	2,65	414,1
269	A08-M2- B06	3	2,66	496,1		672	A20-M1- B21	3	2,81	464,1
270	A09-M1- B06	3	2,42	472,1		673	A21-M1- B21	3	2,21	352,1
271	A09-M2- B06	3	2,48	472,1		674	A22-M1- B21	3	3,02	532,1
272	A10-M1- B06	3	2,51	466,1		675	A23-M1- B21	3	2,79	430,0
273	A10-M2- B06	3	2,6	466,1		676	A24-M1- B21	3	2,65	450,1
274	A11-M1- B06	3	2,45	478,1		677	A25-M1- B21	3	2,84	482,1
275	A12-M1- B06	3	2,36	388,1		678	A26-M1- B21	3	2,36	366,1
276	A12-M2- B06	3	2,42	388,1		679	A02-M1- B22	3	2,63	438,2
277	A13-M2- B06	3	2,71	542,1		680	A05-M1- B22	3	2,87	534,1
278	A14-M1- B06	3	2,43	374,1		681	A06-M1- B22	3	2,42	388,2

ES 2 357 502 T3

279	A16-M1- B06	3	2,52	437,1		682	A08-M1- B22	3	2,86	522,2
280	A17-M1- B06	3	2,36	431,1		683	A10-M1- B22	3	2,73	492,1
281	A18-M2- B06	3	2,74	448,1		684	A11-M1- B22	3	2,67	504,2
282	A18-M1- B06	3	2,64	448,1		685	A12-M1- B22	3	2,53	414,2
283	A20-M1- B06	3	2,81	480,1		686	A14-M1- B22	3	2,4	400,2
284	A21-M1- B06	3	2,27	368,1		687	A15-M1- B22	3	2,62	483,2
285	A22-M1- B06	3	3,02	548,1		688	A16-M1- B22	3	2,51	463,2
286	A23-M1- B06	3	2,79	446,1		689	A17-M1- B22	3	2,32	457,2
287	A24-M1- B06	3	2,67	466,1		690	A18-M1- B22	3	2,6	474,2
288	A25-M1- B06	3	2,85	498,1		691	A04-M1- B22	3	2,64	456,2
289	A26-M1- B06	3	2,39	382,1		692	A20-M1- B22	3	2,8	506,2
290	A27-M2- B06	3	2,74	456,1		693	A21-M1- B22	3	2,23	394,1
291	A01-M1- B07	3	2,21	360,0		694	A22-M1- B22	3	3,02	574,1
292	A01-M2- B07	3	2,37	360,0		695	A23-M1- B22	3	2,77	472,1
293	A02-M1- B07	3	2,55	412,1		696	A24-M1- B22	3	2,63	492,1
294	A02-M2- B07	3	2,66	412,1		697	A25-M1- B22	3	2,84	524,2
295	A03-M1- B07	3	2,83	480,0		698	A26-M1- B22	3	2,36	408,2

ES 2 357 502 T3

296	A04-M1-B07	3	2,55	430,0	699	A02-M1-B23	3	2,55	384,0
297	A04-M2-B07	3	2,65	430,0	700	A06-M1-B23	3	2,3	334,0
298	A05-M1-B07	3	2,77	508,0	701	A08-M1-B23	3	2,81	468,0
299	A06-M1-B07	3	2,37	362,0	702	A10-M1-B23	3	2,66	438,0
300	A06-M2-B07	3	2,49	362,0	703	A11-M1-B23	3	2,59	450,0
301	A07-M1-B07	3	2,61	448,0	704	A12-M1-B23	3	2,43	360,0
302	A07-M2-B07	3	2,73	448,0	705	A14-M1-B23	3	2,27	346,0
303	A08-M1-B07	3	2,73	496,0	706	A15-M1-B23	3	2,55	429,0
304	A08-M2-B07	3	2,81	496,0	707	A16-M1-B23	3	2,4	409,0
305	A09-M1-B07	3	2,67	472,1	708	A17-M1-B23	3	2,19	403,1
306	A09-M2-B07	3	2,65	472,1	709	A18-M1-B23	3	2,53	420,0
307	A10-M1-B07	3	2,65	466,0	710	A04-M1-B23	3	2,57	402,0
308	A11-M1-B07	3	2,58	478,0	711	A20-M1-B23	3	2,73	452,0
309	A11-M2-B07	3	2,68	478,0	712	A21-M1-B23	3	2,07	340,0
310	A12-M1-B07	3	2,51	388,1	713	A22-M1-B23	3	2,96	520,0
311	A13-M2-B07	3	2,88	542,1	714	A23-M1-B23	3	2,7	418,0
312	A14-M1-B07	3	2,57	374,0	715	A24-M1-B23	3	2,57	438,0

ES 2 357 502 T3

313	A15-M1- B07	3	2,78	457,0		716	A25-M1- B23	3	2,77	470,0
314	A16-M1- B07	3	2,67	437,0		717	A26-M1- B23	3	2,25	354,0
315	A17-M1- B07	3	2,49	431,1		718	A02-M1- B24	3	2,27	363,1
316	A18-M2- B07	3	2,91	448,0		719	A05-M1- B24	3	2,54	459,0
317	A18-M1- B07	3	2,8	448,0		720	A06-M1- B24	3	1,99	313,1
318	A20-M1- B07	3	2,98	480,0		721	A08-M1- B24	3	2,55	447,1
319	A21-M1- B07	3	2,39	368,0		722	A10-M1- B24	3	2,39	417,1
320	A22-M1- B07	3	3,19	548,0		723	A11-M1- B24	3	2,34	429,1
321	A23-M1- B07	3	2,97	446,0		724	A12-M1- B24	3	2,14	339,1
322	A24-M1- B07	3	2,83	466,0		725	A14-M1- B24	3	1,98	325,1
323	A25-M1- B07	3	3,03	498,0		726	A15-M1- B24	3	2,27	408,1
324	A26-M1- B07	3	2,55	382,0		727	A16-M1- B24	3	2,13	388,1
325	A27-M2- B07	3	2,91	456,1		728	A17-M1- B24	3	1,89	382,1
326	A01-M1- B08	3	1,93	336,1		729	A18-M1- B24	3	2,25	399,1
327	A01-M2- B08	3	2,06	336,1		730	A04-M1- B24	3	2,29	381,1
328	A02-M1- B08	3	2,26	388,2		731	A20-M1- B24	3	2,46	431,1
329	A03-M1- B08	3	2,55	456,1		732	A21-M1- B24	3	1,74	319,1

ES 2 357 502 T3

330	A04-M1-B08	3	2,26	406,1		733	A22-M1-B24	3	2,71	499,1
331	A05-M1-B08	3	2,49	484,1		734	A23-M1-B24	3	2,41	397,1
332	A05-M2-B08	3	2,55	484,1		735	A24-M1-B24	3	2,29	417,1
333	A06-M1-B08	3	2,05	338,1		736	A25-M1-B24	3	2,51	449,1
334	A06-M2-B08	3	2,16	338,1		737	A26-M1-B24	3	1,95	333,1
335	A07-M1-B08	3	2,35	424,1		738	A02-M1-B25	3	2,63	372,2
336	A07-M2-B08	3	2,43	424,1		739	A05-M1-B25	3	2,89	468,1
337	A08-M1-B08	3	2,48	472,1		740	A06-M1-B25	3	2,41	322,1
338	A08-M2-B08	3	2,55	472,1		741	A08-M1-B25	3	2,87	456,1
339	A09-M1-B08	3	2,31	448,2		742	A10-M1-B25	3	2,73	426,1
340	A09-M2-B08	3	2,34	448,2		743	A11-M1-B25	3	2,66	438,2
341	A10-M1-B08	3	2,41	442,1		744	A14-M1-B25	3	2,38	334,1
342	A10-M2-B08	3	2,44	442,1		745	A15-M1-B25	3	2,62	417,1
343	A11-M1-B08	3	2,36	454,2		746	A16-M1-B25	3	2,5	397,2
344	A11-M2-B08	3	2,4	454,2		747	A17-M1-B25	3	2,31	391,2
345	A12-M1-B08	3	2,24	364,2		748	A18-M1-B25	3	2,61	408,1
346	A12-M2-B08	3	2,27	364,2		749	A04-M1-B25	3	2,65	390,2

ES 2 357 502 T3

347	A13-M1-B08	3	2,63	518,2		750	A20-M1-B25	3	2,8	440,2
348	A14-M1-B08	3	2,27	350,1		751	A21-M1-B25	3	2,21	328,1
349	A15-M1-B08	3	2,51	433,1		752	A22-M1-B25	3	3,02	508,1
350	A16-M1-B08	3	2,39	413,2		753	A23-M1-B25	3	2,77	406,1
351	A17-M1-B08	3	2,19	407,2		754	A24-M1-B25	3	2,65	426,1
352	A18-M2-B08	3	2,57	424,1		755	A25-M1-B25	3	2,83	458,1
353	A18-M1-B08	3	2,49	424,1		756	A26-M1-B25	3	2,35	342,2
354	A20-M1-B08	3	2,69	456,1		757	A14-M1-B26	3	3,49	328,2
355	A21-M1-B08	3	2,09	344,1		758	A15-M1-B26	3	3,53	411,2
356	A22-M1-B08	3	2,92	524,1		759	A16-M1-B26	3	3,49	391,2
357	A23-M1-B08	3	2,65	422,1		760	A17-M1-B26	3	3,39	385,2
358	A24-M1-B08	3	2,53	442,1		761	A20-M1-B26	3	3,77	434,2
359	A25-M1-B08	3	2,73	474,1		762	A21-M1-B26	3	3,31	322,2
360	A26-M1-B08	3	2,23	358,1		763	A23-M1-B26	3	3,8	400,2
361	A27-M2-B08	3	2,58	432,2		764	A24-M1-B26	3	3,61	420,2
362	A01-M1-B09	3	2,23	348,2		765	A25-M1-B26	3	3,79	452,2
363	A01-M2-B09	3	2,37	348,2		766	A26-M1-B26	3	3,45	336,2

ES 2 357 502 T3

364	A02-M1-B09	3	2,55	400,2	767	A02-M1-B27	3	2,5	404,2
365	A02-M2-B09	3	2,63	400,2	768	A05-M1-B27	3	2,75	500,1
366	A03-M1-B09	3	2,82	468,1	769	A06-M1-B27	3	2,27	354,1
367	A03-M2-B09	3	2,89	468,1	770	A08-M1-B27	3	2,74	488,1
368	A04-M1-B09	3	2,55	418,2	771	A10-M1-B27	3	2,61	458,1
369	A04-M2-B09	3	2,63	418,2	772	A11-M1-B27	3	2,54	470,1
370	A05-M1-B09	3	2,75	496,1	773	A12-M1-B27	3	2,38	380,2
371	A05-M2-B09	3	2,81	496,1	774	A14-M1-B27	3	2,25	366,1
372	A06-M1-B09	3	2,38	350,2	775	A15-M1-B27	3	2,49	449,1
373	A06-M2-B09	3	2,48	350,2	776	A16-M1-B27	3	2,37	429,1
374	A07-M1-B09	3	2,61	436,2	777	A17-M1-B27	3	2,17	423,2
375	A07-M2-B09	3	2,7	436,2	778	A18-M1-B27	3	2,47	440,1
376	A08-M1-B09	3	2,72	484,2	779	A04-M1-B27	3	2,51	422,1
377	A08-M2-B09	3	2,79	484,2	780	A20-M1-B27	3	2,66	472,1
378	A09-M1-B09	3	2,57	460,2	781	A21-M1-B27	3	2,06	360,1
379	A09-M2-B09	3	2,63	460,2	782	A22-M1-B27	3	2,89	540,1
380	A10-M1-B09	3	2,66	454,2	783	A23-M1-B27	3	2,63	438,1

381	A10-M2-B09	3	2,71	454,2		784	A24-M1-B27	3	2,51	458,1
382	A11-M1-B09	3	2,59	466,2		785	A25-M1-B27	3	2,7	490,4
383	A11-M2-B09	3	2,7	466,2		786	A26-M1-B27	3	2,22	374,4
384	A12-M1-B09	3	2,51	376,2		787	A02-M1-B28	3	2,65	541,2
385	A12-M2-B09	3	2,57	376,2		788	A05-M1-B28	3	2,86	637,1
386	A13-M2-B09	3	2,85	530,2		789	A06-M1-B28	3	2,47	491,2
387	A13-M1-B09	3	2,89	530,2		790	A08-M1-B28	3	2,85	625,2
388	A14-M1-B09	3	2,6	362,2		791	A10-M1-B28	3	2,73	595,2
389	A15-M1-B09	3	2,8	445,2		792	A11-M1-B28	3	2,68	607,2
390	A16-M1-B09	3	2,69	425,2		793	A12-M1-B28	3	2,56	517,2
391	A17-M1-B09	3	2,53	419,2		794	A14-M1-B28	3	2,44	503,2
392	A18-M2-B09	3	2,9	436,2		795	A15-M1-B28	3	2,63	586,2
393	A18-M1-B09	3	2,81	436,2		796	A16-M1-B28	3	2,54	566,2
394	A20-M1-B09	3	2,99	468,2		797	A17-M1-B28	3	2,37	560,2
395	A21-M1-B09	3	2,44	356,2		798	A18-M1-B28	3	2,63	577,2
396	A22-M1-B09	3	3,19	536,2		799	A04-M1-B28	3	2,65	559,2
397	A23-M1-B09	3	2,97	434,2		800	A20-M1-B28	3	2,79	609,2

398	A24-M1-B09	3	2,83	454,2		801	A21-M1-B28	3	2,31	497,2
399	A25-M1-B09	3	3,03	486,2		802	A22-M1-B28	3	3	677,2
400	A26-M1-B09	3	2,59	370,2		803	A23-M1-B28	3	2,76	575,1
401	A27-M2-B09	3	2,9	444,2		804	A24-M1-B28	3	2,65	595,2
402	A01-M1-B10	3	1,73	352,1		805	A25-M1-B28	3	2,83	627,2
403	A01-M2-B10	3	1,88	352,1		806	A26-M1-B28	3	2,42	511,6

Ejemplo 12

1-(6-Benciloxi-1H-indazol-3-il)-3-butil-urea

Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-ter-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina posteriormente se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se examinaron por la escisión del producto cargado:

Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg de compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺= 394.

La resina obtenida de la primera etapa (300 mg, ~ 0,25 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 400 µl de monohidrato de hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente, antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se examinó por la escisión. La reacción se realizó como se

describió anteriormente.

Compuesto escindido: 6-[[ter-butil (dimetil) silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: HPLC t.a. Procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺= 264; [M-H]⁻= 262

Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2 ml de dimetilformamida; se añadió isocianato de N-butilo (28 µl, -5 eq). La suspensión se calentó a 50°C. La agitación y el calentamiento se mantuvieron durante 60 horas, posteriormente la suspensión se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

La resina obtenida de la tercera etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

Compuesto escindido: 1-butil-3-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)-urea; Procedimiento de HPLC 1 t.a. 3,87 [M+H]⁺= 249 [M-H]⁻= 247.

La resina obtenida de la cuarta etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, posteriormente se añadieron 43 µl de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (~1,5 eq) y 57 µl de bromuro de bencilo (-6 eq). La suspensión se agitó durante 16 horas. La resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

Se suspendieron 100 mg de resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron; se recuperó el compuesto del título

1-(6-Benciloxi-1H-indazol-3-il)-3-butil-urea: Procedimiento de HPLC 3 t.a. 2,3 [M+H]⁺=339,3

Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 12, 2-(6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona se colocaron sobre la resina y posteriormente, al seguir el esquema de síntesis descripto, se sintetizaron los siguientes productos.

1-(5-Benciloxi-1H-indazol-3-il)-3-butil-urea: Procedimiento de HPLC 3 t.a. 2,25 [M+H]⁺=339,3

2-([3-[(anilino-carbonil)amino]-1H-indazol-5-il]oxi)butanoato de metilo t.a. Procedimiento HPLC 1 t.a. : 5,88 [M+H]⁺= 369,1

2-([3-[(bencilamino)carbonil]amino]-1H-indazol-5-il]oxi)butanoato de metilo

Procedimiento 2: 8,19 [M+H]⁺= 383,2

N-isopropil-N'-{5-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}urea HPLC t.a.

Procedimiento 2: 7,84 [M+H]⁺= 394,2

2-[(3-[(isopropilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il]oxi]-N-fenilpropanamida HPLC t.a.

5 Procedimiento 2: 7,76 [M+H]⁺= 382,2

2-[(3-[(isopropilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il]oxi]butanoato de metilo HPLC t.a.

Procedimiento 2: 7,65 [M+H]⁺= 335,2

N-isopropil-N'-{6-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}urea HPLC t.a.

Procedimiento 2: 7,89 [M+H]⁺= 394,2

10 Procediendo de la misma manera (ejemplo 12), se sintetizaron 506 productos en paralelo y se codificaron en la tabla XII, como se indicó antes; se informan el tiempo de retención de HPLC relacionado y el [M+H]⁺ hallado experimentalmente.

Tabla XII

Entrada	Compuesto	Procedi miento HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺		Entrada	Compuesto	Procedi miento HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺
1	A38-M1- B82	2	9,11	373,2		254	A14-M1- B69	3	2,52	349,2
2	A29-M1- B82	2	8,3	428,2		255	A15-M1- B69	3	2,74	432,2
3	A35-M1- B82	2	8,18	416,2		256	A16-M1- B69	3	2,64	412,2
4	A38-M1- B83	2	9,09	387,2		257	A17-M1- B69	3	2,46	406,2
5	A29-M1- B83	2	8,3	442,2		258	A18-M2- B69	3	2,77	423,2
6	A35-M1- B83	2	8,26	430,2		259	A18-M1- B69	3	2,75	423,2
7	A39-M1- B83	2	8,47	431,2		260	A20-M1- B69	3	2,93	455,2
8	A40-M1- B83	2	9,05	470,2		261	A21-M1- B69	3	2,37	343,1
9	A38-M1- B68	2	8,75	339,2		262	A22-M1- B69	3	3,13	523,1

ES 2 357 502 T3

10	A03-M1- B68	2	9,32	393,1		263	A23-M1- B69	3	2,91	421,1
11	A40-M1- B68	2	8,74	422,2		264	A24-M1- B69	3	2,79	441,1
12	A35-M2- B82	2	8,31	416,2		265	A25-M1- B69	3	2,97	473,2
13	A32-M2- B82	1	6,01	369,1		266	A26-M1- B69	3	2,51	357,2
14	A39-M2- B82	2	8,54	417,1		267	A27-M2- B69	3	2,77	431,2
15	A40-M2- B82	2	9,09	456,2		268	A01-M1- B70	3	2,2	373,1
16	A38-M2- B83	2	9,15	387,2		269	A01-M2- B70	3	2,22	373,1
17	A45-M2- B83	2	9,31	477,2		270	A02-M1- B70	3	2,44	425,1
18	A03-M2- B83	2	9,61	441,1		271	A03-M1- B70	3	2,7	493,1
19	A29-M2- B83	2	8,35	442,2		272	A04-M1- B70	3	2,45	443,1
20	A31-M2- B83	2	8,64	351,2		273	A05-M1- B70	3	2,63	521
21	A44-M2- B83	2	8,77	435,1		274	A05-M2- B70	3	2,61	521
22	A46-M2- B83	2	8,69	461,2		275	A06-M1- B70	3	2,27	375,1
23	A35-M2- B83	2	8,33	430,2		276	A06-M2- B70	3	2,33	375,1
24	A32-M2- B83	1	5,7	383,2		277	A07-M2- B70	3	2,55	461,1
25	A41-M2- B83	2	9,02	477,2		278	A08-M1- B70	3	2,61	509,1
26	A39-M2- B83	2	8,57	431,2		279	A09-M2- B70	3	2,48	485,2

ES 2 357 502 T3

27	A40-M2- B83	2	9,12	470,2		280	A10-M1- B70	3	2,57	479,1
28	A38-M2- B68	2	8,82	339,2		281	A10-M2- B70	3	2,56	479,1
29	A03-M2- B68	2	9,35	393,1		282	A11-M1- B70	3	2,51	491,1
30	A31-M2- B68	2	8,12	303,2		283	A11-M2- B70	3	2,52	491,1
31	A44-M2- B68	2	8,37	387,1		284	A12-M1- B70	3	2,41	401,1
32	A46-M2- B68	2	8,28	413,2		285	A12-M2- B70	3	2,43	401,1
33	A35-M2- B68	2	7,86	382,2		286	A13-M1- B70	3	2,76	555,1
34	A32-M2- B68	1	4,88	335,2		287	A14-M1- B70	3	2,5	387,1
35	A41-M2- B68	2	8,68	429,2		288	A18-M2- B70	3	2,71	461,1
36	A39-M2- B68	2	8,15	383,2		289	A01-M1- B71	3	1,96	339,1
37	A30-M1- B82	1	7,23	373,2		290	A02-M1- B71	3	2,27	391,1
38	A29-M1- B82	1	5,39	337,2		291	A02-M2- B71	3	2,33	391,1
39	A03-M1- B82	1	7,84	427,1		292	A03-M1- B71	3	2,55	459,1
40	A30-M2- B82	1	7,19	373,2		293	A03-M2- B71	3	2,58	459,1
41	A31-M2- B82	2	8,58	337,2		294	A04-M1- B71	3	2,28	409,1
42	A29-M2- B82	2	8,32	428,2		295	A04-M2- B71	3	2,34	409,1
43	A03-M2- B82	2	9,58	427,1		296	A05-M1- B71	3	2,49	487,1

ES 2 357 502 T3

44	A01-M1- B62	3	1,99	337,1		297	A05-M2- B71	3	2,52	487,1
45	A02-M1- B62	3	2,31	389,2		298	A06-M1- B71	3	2,09	341,1
46	A03-M1- B62	3	2,64	457,1		299	A08-M2- B71	3	2,52	475,1
47	A03-M2- B62	3	2,64	457,1		300	A09-M1- B71	3	2,31	451,2
48	A04-M1- B62	3	2,32	407,1		301	A10-M1- B71	3	2,42	445,1
49	A05-M1- B62	3	2,57	485,1		302	A11-M1- B71	3	2,36	457,1
50	A05-M2- B62	3	2,58	485,1		303	A11-M2- B71	3	2,37	457,1
51	A06-M1- B62	3	2,12	339,1		304	A12-M1- B71	3	2,24	367,1
52	A06-M2- B62	3	2,2	339,1		305	A12-M2- B71	3	2,25	367,1
53	A07-M1- B62	3	2,44	425,1		306	A13-M2- B71	3	2,54	521,2
54	A07-M2- B62	3	2,46	425,1		307	A14-M1- B71	3	2,29	353,1
55	A08-M1- B62	3	2,62	473,1		308	A15-M1- B71	3	2,51	436,1
56	A08-M2- B62	3	2,57	473,1		309	A16-M1- B71	3	2,41	416,1
57	A09-M1- B62	3	2,35	449,2		310	A17-M1- B71	3	2,21	410,2
58	A09-M2- B62	3	2,38	449,2		311	A18-M2- B71	3	2,53	427,1
59	A10-M1- B62	3	2,15	443,1		312	A18-M1- B71	3	2,49	427,1
60	A11-M1- B62	3	2,4	455,1		313	A20-M1- B71	3	2,69	459,1

ES 2 357 502 T3

61	A11-M2- B62	3	2,43	455,1		314	A21-M1- B71	3	2,13	347,1
62	A12-M1- B62	3	2,28	365,2		315	A22-M1- B71	3	2,91	527,1
63	A13-M2- B62	3	2,61	519,2		316	A23-M1- B71	3	2,65	425,1
64	A14-M1- B62	3	2,33	351,1		317	A24-M1- B71	3	2,54	445,1
65	A14-M2- B62	3	2,41	351,1		318	A25-M1- B71	3	2,72	477,1
66	A15-M1- B62	3	2,55	434,1		319	A26-M1- B71	3	2,26	361,1
67	A16-M1- B62	3	2,45	414,1		320	A27-M2- B71	3	2,54	435,2
68	A17-M1- B62	3	2,24	408,2		321	A01-M1- B72	3	1,88	287,1
69	A18-M2- B62	3	2,62	425,1		322	A03-M1- B72	3	2,55	407,1
70	A18-M1- B62	3	2,53	425,1		323	A04-M1- B72	3	2,26	357,2
71	A20-M1- B62	3	2,75	457,1		324	A04-M2- B72	3	2,31	357,2
72	A21-M1- B62	3	2,15	345,1		325	A05-M1- B72	3	2,48	435,1
73	A22-M1- B62	3	2,96	525,1		326	A05-M2- B72	3	2,53	435,1
74	A23-M1- B62	3	2,7	423,1		327	A06-M1- B72	3	2,03	289,2
75	A24-M1- B62	3	2,58	443,1		328	A07-M1- B72	3	2,33	375,2
76	A25-M1- B62	3	2,78	475,1		329	A08-M2- B72	3	2,5	423,2
77	A26-M1- B62	3	2,31	359,1		330	A09-M1- B72	3	2,27	399,2

ES 2 357 502 T3

78	A01-M1- B63	3	2,09	321,1		331	A10-M1- B72	3	2,39	393,1
79	A02-M1- B63	3	2,47	373,2		332	A11-M1- B72	3	2,34	405,2
80	A03-M1- B63	3	2,75	441,1		333	A11-M2- B72	3	2,34	405,2
81	A03-M2- B63	3	2,72	441,1		334	A12-M1- B72	3	2,19	315,2
82	A04-M1- B63	3	2,42	391,1		335	A12-M2- B72	3	2,21	315,2
83	A04-M2- B63	3	2,44	391,1		336	A13-M1- B72	3	2,62	469,2
84	A05-M1- B63	3	2,68	469,1		337	A14-M1- B72	3	2,21	301,2
85	A06-M1- B63	3	2,23	323,1		338	A15-M1- B72	3	2,47	384,2
86	A07-M2- B63	3	2,49	409,1		339	A16-M1- B72	3	2,35	364,2
87	A08-M1- B63	3	2,67	457,1		340	A17-M1- B72	3	2,13	358,2
88	A08-M2- B63	3	2,64	457,1		341	A18-M2- B72	3	2,49	375,2
89	A09-M1- B63	3	2,44	433,2		342	A18-M1- B72	3	2,45	375,2
90	A10-M1- B63	3	2,56	427,1		343	A20-M1- B72	3	2,66	407,2
91	A11-M1- B63	3	2,49	439,2		344	A21-M1- B72	3	2,03	295,1
92	A12-M1- B63	3	2,37	349,2		345	A22-M1- B72	3	2,9	475,1
93	A13-M2- B63	3	2,69	503,2		346	A23-M1- B72	3	2,61	373,1
94	A14-M1- B63	3	2,41	335,1		347	A24-M1- B72	3	2,5	393,1

ES 2 357 502 T3

95	A15-M1- B63	3	2,65	418,1		348	A25-M1- B72	3	2,7	425,2
96	A16-M1- B63	3	2,53	398,2		349	A26-M1- B72	3	2,17	309,2
97	A17-M1- B63	3	2,35	392,2		350	A01-M1- B73	3	2,19	361,1
98	A18-M2- B63	3	2,67	409,1		351	A02-M1- B73	3	2,51	413,1
99	A18-M1- B63	3	2,64	409,1		352	A06-M1- B73	3	2,33	363,1
100	A20-M1- B63	3	2,83	441,1		353	A07-M1- B73	3	2,6	449,1
101	A21-M1- B63	3	2,26	329,1		354	A07-M2- B73	3	2,57	449,1
102	A22-M1- B63	3	3,05	509,1		355	A08-M2- B73	3	2,7	497,1
103	A23-M1- B63	3	2,81	407,1		356	A10-M1- B73	3	2,63	467,1
104	A24-M1- B63	3	2,67	427,1		357	A11-M1- B73	3	2,57	479,1
105	A25-M1- B63	3	2,87	459,1		358	A11-M2- B73	3	2,58	479,1
106	A26-M1- B63	3	2,4	343,1		359	A12-M1- B73	3	2,47	389,1
107	A01-M1- B64	3	2,17	341,1		360	A12-M2- B73	3	2,49	389,1
108	A02-M1- B64	3	2,49	393,1		361	A13-M2- B73	3	2,77	543,1
109	A04-M1- B64	3	2,49	411,1		362	A14-M1- B73	3	2,55	375,1
110	A05-M1- B64	3	2,72	489		363	A18-M2- B73	3	2,77	449,1
111	A06-M1- B64	3	2,31	343,1		364	A27-M2- B73	3	2,78	457,1

ES 2 357 502 T3

112	A07-M1-B64	3	2,56	429,1		365	A01-M1-B74	3	2,08	367,1
113	A08-M1-B64	3	2,67	477,1		366	A01-M2-B74	3	2,11	367,1
114	A08-M2-B64	3	2,67	477,1		367	A02-M1-B74	3	2,39	419,2
115	A09-M1-B64	3	2,51	453,1		368	A02-M2-B74	3	2,41	419,2
116	A09-M2-B64	3	2,56	453,1		369	A03-M1-B74	3	2,67	487,1
117	A10-M1-B64	3	2,62	447,1		370	A04-M1-B74	3	2,4	437,2
118	A11-M1-B64	3	2,55	459,1		371	A04-M2-B74	3	2,41	437,2
119	A11-M2-B64	3	2,59	459,1		372	A05-M1-B74	3	2,59	515,1
120	A12-M1-B64	3	2,46	369,1		373	A05-M2-B74	3	2,6	515,1
121	A13-M2-B64	3	2,78	523,1		374	A06-M1-B74	3	2,21	369,1
122	A14-M1-B64	3	2,51	355,1		375	A06-M2-B74	3	2,23	369,1
123	A15-M1-B64	3	2,72	438,1		376	A07-M1-B74	3	2,49	455,1
124	A16-M1-B64	3	2,63	418,1		377	A07-M2-B74	3	1,18	455,1
125	A17-M1-B64	3	2,43	412,1		378	A08-M1-B74	3	2,58	503,1
126	A18-M2-B64	3	2,77	429,1		379	A08-M2-B74	3	2,6	503,1
127	A18-M1-B64	3	2,72	429,1		380	A09-M1-B74	3	2,37	479,2
128	A20-M1-B64	3	2,91	461,1		381	A09-M2-B74	3	2,4	479,2

ES 2 357 502 T3

129	A21-M1- B64	3	2,36	349,1		382	A11-M1- B74	3	2,41	485,2
130	A22-M1- B64	3	3,12	529,1		383	A11-M2- B74	3	2,44	485,2
131	A23-M1- B64	3	2,89	427,1		384	A12-M1- B74	3	2,29	395,2
132	A24-M1- B64	3	2,75	447,1		385	A12-M2- B74	3	2,33	395,2
133	A25-M1- B64	3	2,95	479,1		386	A13-M2- B74	3	2,62	549,2
134	A26-M1- B64	3	2,5	363,1		387	A13-M1- B74	3	2,69	549,2
135	A01-M1- B65	3	2,35	383,1		388	A14-M1- B74	3	2,35	381,1
136	A02-M1- B65	3	2,64	435,2		389	A14-M2- B74	3	2,43	381,1
137	A04-M1- B65	3	2,63	453,2		390	A15-M1- B74	3	2,58	464,1
138	A05-M1- B65	3	2,83	531,1		391	A16-M1- B74	3	2,47	444,2
139	A06-M1- B65	3	2,47	385,2		392	A17-M1- B74	3	2,28	438,2
140	A07-M2- B65	3	2,68	471,2		393	A18-M2- B74	3	2,61	455,1
141	A08-M1- B65	3	2,79	519,2		394	A18-M1- B74	3	2,56	455,1
142	A09-M1- B65	3	2,65	495,2		395	A21-M1- B74	3	2,2	375,1
143	A09-M2- B65	3	2,67	495,2		396	A22-M1- B74	3	2,97	555,1
144	A10-M1- B65	3	2,75	489,1		397	A23-M1- B74	3	2,73	453,1
145	A11-M1- B65	3	2,67	501,2		398	A24-M1- B74	3	2,6	473,1

ES 2 357 502 T3

146	A11-M2- B65	3	2,7	501,2		399	A25-M1- B74	3	2,8	505,1
147	A12-M1- B65	3	2,6	411,2		400	A26-M1- B74	3	2,33	389,2
148	A14-M1- B65	3	2,71	397,2		401	A02-M1- B75	3	2,69	405,1
149	A16-M1- B65	3	2,8	460,2		402	A05-M1- B75	3	2,93	501
150	A17-M1- B65	3	2,64	454,2		403	A06-M1- B75	3	2,48	355,1
151	A18-M1- B65	3	2,89	471,2		404	A08-M1- B75	3	2,93	489,1
152	A20-M1- B65	3	3,07	503,2		405	A10-M1- B75	3	2,79	459,1
153	A21-M1- B65	3	2,57	391,1		406	A11-M1- B75	3	2,74	471,1
154	A22-M1- B65	3	3,25	571,1		407	A12-M1- B75	3	2,58	381,1
155	A23-M1- B65	3	3,05	469,1		408	A14-M1- B75	3	2,44	367,1
156	A24-M1- B65	3	2,93	489,1		409	A15-M1- B75	3	2,66	450,1
157	A25-M1- B65	3	3,1	521,2		410	A16-M1- B75	3	2,57	430,1
158	A26-M1- B65	3	2,69	405,2		411	A17-M1- B75	3	2,38	424,1
159	A01-M1- B66	3	1,89	349,1		412	A18-M1- B75	3	2,65	441,1
160	A04-M1- B66	3	2,22	419,1		413	A04-M1- B75	3	2,7	423,1
161	A06-M1- B66	3	2,02	351,1		414	A20-M1- B75	3	2,87	473,1
162	A06-M2- B66	3	2,06	351,1		415	A21-M1- B75	3	2,31	361,1

ES 2 357 502 T3

163	A08-M2-B66	3	2,45	485,1		416	A22-M1-B75	3	3,08	541,1
164	A09-M1-B66	3	2,24	461,2		417	A23-M1-B75	3	2,83	439,1
165	A09-M2-B66	3	2,82	461,2		418	A24-M1-B75	3	2,71	459,1
166	A11-M1-B66	3	2,31	467,1		419	A25-M1-B75	3	2,9	491,1
167	A11-M2-B66	3	2,34	467,1		420	A26-M1-B75	3	2,43	375,1
168	A12-M1-B66	3	2,16	377,2		421	A14-M1-B76	3	2,58	389,1
169	A12-M2-B66	3	2,21	377,2		422	A15-M1-B76	3	2,77	472,1
170	A14-M1-B66	3	2,22	363,1		423	A16-M1-B76	3	2,69	452,1
171	A15-M1-B66	3	2,46	446,1		424	A17-M1-B76	3	2,51	446,1
172	A16-M1-B66	3	2,35	426,1		425	A18-M1-B76	3	2,77	463,1
173	A17-M1-B66	3	2,13	420,2		426	A20-M1-B76	3	2,96	495,1
174	A18-M2-B66	3	2,51	437,1		427	A21-M1-B76	3	2,45	383,1
175	A18-M1-B66	3	2,44	437,1		428	A22-M1-B76	3	3,15	563,1
176	A20-M1-B66	3	2,65	469,1		429	A23-M1-B76	3	2,93	461,1
177	A21-M1-B66	3	2,06	357,1		430	A24-M1-876	3	2,8	481,1
178	A22-M1-B66	3	2,87	537,1		431	A25-M1-B76	3	2,99	513,1
179	A24-M1-B66	3	2,49	455,1		432	A26-M1-B76	3	2,57	397,1

ES 2 357 502 T3

180	A25-M1- B66	3	2,69	487,1	433	A06-M1- B77	3	2,47	327,1
181	A26-M1- B66	3	2,19	371,1	434	A08-M1- B77	3	2,89	461,1
182	A27-M2- B66	3	2,51	445,2	435	A11-M1- B77	3	2,69	443,1
183	A01-M1- B67	3	1,91	335,1	436	A12-M1- B77	3	2,54	353,1
184	A01-M2- B67	3	2,01	335,1	437	A14-M1- B77	3	2,4	339,1
185	A02-M1- B67	3	2,26	387,1	438	A16-M1- B77	3	2,53	402,1
186	A02-M2- B67	3	2,35	387,1	439	A17-M1- B77	3	2,34	396,1
187	A03-M1- B67	3	2,56	455,1	440	A18-M1- B77	3	2,62	413,1
188	A03-M2- B67	3	2,59	455,1	441	A04-M1- B77	3	2,67	395,1
189	A04-M1- B67	3	2,27	405,1	442	A20-M1- B77	3	2,83	445,1
190	A04-M2- B67	3	2,36	405,1	443	A22-M1- B77	3	3,05	513,1
191	A05-M1- B67	3	2,48	483	444	A23-M1- B77	3	2,79	411,1
192	A06-M1- B67	3	2,05	337,1	445	A24-M1- B77	3	2,66	431,1
193	A06-M2- B67	3	2,16	337,1	446	A25-M1- B77	3	2,86	463,1
194	A08-M2- B67	3	2,55	471,1	447	A26-M1- B77	3	2,39	347,1
195	A09-M1- B67	3	2,3	447,2	448	A02-M1- B78	3	2,55	387,2
196	A09-M2- B67	3	2,34	447,2	449	A05-M1- B78	3	2,79	483,1

ES 2 357 502 T3

197	A10-M1- B67	3	2,4	441,1		450	A06-M1- B78	3	2,35	337,2
198	A11-M1- B67	3	2,35	453,1		451	A08-M1- B78	3	2,79	471,2
199	A11-M2- B67	3	2,4	453,1		452	A10-M1- B78	3	2,67	441,1
200	A12-M1- B67	3	2,21	363,1		453	A11-M1- B78	3	2,63	453,2
201	A12-M2- B67	3	2,27	363,1		454	A12-M1- B78	3	2,45	363,2
202	A13-M2- B67	3	2,59	517,1		455	A14-M1- B78	3	2,33	349,2
203	A14-M1- B67	3	2,27	349,1		456	A16-M1- B78	3	2,45	412,2
204	A15-M1- B67	3	2,51	432,1		457	A17-M1- B78	3	2,27	406,2
205	A16-M1- B67	3	2,38	412,1		458	A18-M1- B78	3	2,53	423,2
206	A17-M1- B67	3	2,18	406,1		459	A04-M1- B78	3	2,57	405,2
207	A18-M2- B67	3	2,54	423,1		460	A20-M1- B78	3	2,73	455,2
208	A18-M1- B67	3	2,49	423,1		461	A21-M1- B78	3	2,2	343,1
209	A20-M1- B67	3	2,7	455,1		462	A22-M1- B78	3	2,95	523,1
210	A21-M1- B67	3	2,07	343,1		463	A23-M1- B78	3	2,69	421,1
211	A22-M1- B67	3	2,93	523,1		464	A24-M1- B78	3	2,57	441,1
212	A23-M1- B67	3	2,66	421,1		465	A25-M1- B78	3	2,77	473,2
213	A24-M1- B67	3	2,53	441,1		466	A26-M1- B78	3	2,32	357,2

ES 2 357 502 T3

214	A25-M1- B67	3	2,74	473,1		467	A05-M1- B79	3	2,76	485,1
215	A26-M1- B67	3	2,22	357,1		468	A06-M1- B79	3	2,28	339,1
216	A27-M2- B67	3	2,54	431,2		469	A08-M1- B79	3	2,76	473,1
217	A01-M1- B68	3	1,79	273,1		470	A12-M1- B79	3	2,4	365,2
218	A02-M1- B68	3	2,1	325,2		471	A14-M1- B79	3	2,27	351,1
219	A03-M1- B68	3	2,48	393,1		472	A17-M1- B79	3	2,2	408,2
220	A04-M1- B68	3	2,11	343,1		473	A04-M1- B79	3	2,53	407,1
221	A04-M2- B68	3	2,15	343,1		474	A20-M1- B79	3	2,69	457,1
222	A05-M1- B68	3	2,4	421,1		475	A22-M1- B79	3	2,91	525,1
223	A06-M1- B68	3	1,87	275,1		476	A23-M1- B79	3	2,65	423,1
224	A11-M1- B68	3	2,22	391,2		477	A24-M1- B79	3	2,53	443,1
225	A13-M1- B68	3	2,51	455,2		478	A25-M1- B79	3	2,73	475,1
226	A14-M1- B68	3	2,04	287,1		479	A26-M1- B79	3	2,24	359,1
227	A15-M1- B68	3	2,35	370,1		480	A05-M1- B80	3	2,75	499
228	A16-M1- B68	3	2,2	350,2		481	A06-M1- B80	3	2,29	353,1
229	A17-M1- B68	3	1,97	344,2		482	A08-M1- B80	3	2,75	487,1
230	A18-M2- B68	3	2,35	361,1		483	A11-M1- B80	3	2,57	469,1

ES 2 357 502 T3

231	A18-M1- B68	3	2,31	361,1		484	A14-M1- B80	3	2,27	365,1
232	A20-M1- B68	3	2,53	393,1		485	A17-M1- B80	3	2,2	422,1
233	A21-M1- B68	3	1,83	281,1		486	A04-M1- B80	3	2,52	421,1
234	A22-M1- B68	3	2,78	461,1		487	A20-M1- B80	3	2,69	471,1
235	A23-M1- B68	3	2,48	359,1		488	A22-M1- B80	3	2,91	539,1
236	A24-M1- B68	3	2,37	379,1		489	A23-M1- B80	3	2,65	437,1
237	A26-M1- B68	3	1,99	295,1		490	A24-M1- B80	3	2,53	457,1
238	A01-M1- B69	3	2,24	335,1		491	A25-M1- B80	3	2,73	489,1
239	A01-M2- B69	3	2,26	335,1		492	A26-M1- B80	3	2,25	373,1
240	A02-M1- B69	3	2,52	387,2		493	A02-M1- B81	3	2,59	417,1
241	A03-M1- B69	3	2,81	455,1		494	A05-M1- B81	3	2,83	513
242	A04-M1- B69	3	2,52	405,2		495	A06-M1- B81	3	2,39	367,1
243	A05-M1- B69	3	2,73	483,1		496	A08-M1- B81	3	2,83	501,1
244	A05-M2- B69	3	2,15	483,1		497	A11-M1- B81	3	2,64	483,1
245	A06-M1- B69	3	2,33	337,2		498	A12-M1- B81	3	2,47	393,1
246	A06-M2- B69	3	2,38	337,2		499	A14-M1- B81	3	2,33	379,1
247	A08-M2- B69	3	2,71	471,2		500	A04-M1- B81	3	2,61	435,1

248	A09-M1-869	3	2,53	447,2	501	A20-M1-B81	3	2,77	485,1
249	A09-M2-B69	3	2,54	447,2	502	A22-M1-B81	3	2,99	553,1
250	A11-M1-B69	3	2,58	453,2	503	A23-M1-B81	3	2,73	451,1
251	A12-M1-B69	3	2,47	363,2	504	A24-M1-B81	3	2,6	471,1
252	A12-M2-B69	3	2,48	363,2	505	A25-M1-B81	3	2,8	503,1
253	A13-M2-B69	3	2,76	517,2	506	A26-M1-B81	3	2,33	387,1

El compuesto de entrada Núm. 44-216, 238-320, 350-447, 467-479 y 493-506 de la Tabla XII no se incluyen dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

Ejemplo 13

5 **3-metil-N-(5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il)bencenosulfonamida**

Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina posteriormente se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se examinaron por la escisión del producto cargado:

15 Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺= 394.

20 La resina obtenida de la primera etapa (500 mg, ~0,42 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y 630 µl de una se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol

y diclorometano.

La identidad de la resina se examinó por la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente. 2-[6-hidroxi-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona:HPLC t.a. Procedimiento 1: 3,9 [M+H]⁺= 280.

5 Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, posteriormente se añadieron 43 µl de 2-terbutilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (~ 1,5 eq) y 65 µl de 3-metilbencilbromuro (~ 6 eq). La suspensión se agitó durante 16 horas. La resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

10 La resina obtenida de la tercera etapa (100 mg, ~ 0,08 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 100 µl de monohidrato de hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente,
15 antes de secar al vacío.

La resina obtenida de la cuarta etapa (100 mg, ~ 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano y se añadieron 90 mg de cloruro de m-toluenosulfonilo (~ 6eq), 200 µl de N,N'-diisopropiletilamina (~ 15 eq) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La suspensión se dejó agitar toda la noche. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1,
20 metanol, dimetilformamida, y metanol, y diclorometano. Antes de secar al vacío.

La resina obtenida de la quinta etapa se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~ 1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

25 Se suspendieron 100 mg de resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl de ácido trifluoroacético.

Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron; se recuperó el compuesto del título.

3-metil-N-{5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}bencenosulfonamida no reivindicado

30 Procedimiento de HPLC 2 t.a.; 8,79 [M+H]⁺=408,1

Trabajando de una manera análoga (ejemplo 13) se prepararon los siguientes compuestos de la tabla XIII.

Tabla XIII

Entrada	Compuesto	Procedi miento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Procedi miento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺
1	A30-M2- B59	1	4,29	427,1	167	A21-M1- B46	3	1,97	315,1
2	A30-M2- B61	2	8,2	450,1	168	A22-M1- B46	3	2,83	495,1
3	A30-M2- B58	1	4,58	449,2	169	A23-M1- B46	3	2,57	393,1
4	A30-M2- B57	1	4,19	429,1	170	A24-M1- B46	3	2,45	413,1
5	A31-M2- B61	2	7,32	414,1	171	A25-M1- B46	3	2,65	445,1
6	A31-M2- B58	1	4,21	413,2	172	A26-M1- B46	3	2,13	329,1
7	A30-M1- B59	1	4,2	427,1	173	A27-M2- B46	3	2,44	403,2
8	A30-M1- B61	2	7,86	450,1	174	A01-M1- B47	3	2,11	375,0
9	A30-M1- B58	1	4,51	449,2	175	A02-M2- B47	3	2,47	427,1
10	A30-M1- B57	1	4,16	429,1	176	A09-M1- B47	3	2,43	487,1
11	A01-M1- B40	3	2,14	369,1	177	A09-M2- B47	3	2,46	487,1
12	A02-M1- B40	3	2,48	421,1	178	A10-M1- B47	3	2,53	481,0
13	A03-M1- B40	3	2,73	489,1	179	A11-M1- B47	3	2,47	493,1
14	A04-M1- B40	3	2,42	439,1	180	A11-M2- B47	3	2,51	493,1

15	A05-M1- B40	3	2,62	517,0	181	A12-M1- B47	3	2,38	403,1
16	A06-M1- B40	3	2,27	371,1	182	A13-M1- B47	3	2,73	557,1
17	A07-M1- B40	3	2,5	457,1	183	A14-M1- B47	3	2,44	389,1
18	A08-M1- B40	3	2,61	505,1	184	A15-M1- B47	3	2,64	472,1
19	A09-M1- B40	3	2,54	481,2	185	A16-M1- B47	3	2,53	452,1
20	A09-M2- B40	3	2,53	481,2	186	A17-M1- B47	3	2,35	446,1
21	A10-M1- B40	3	2,63	475,1	187	A18-M2- B47	3	2,71	463,1
22	A10-M2- B40	3	2,61	475,1	188	A18-M1- B47	3	2,63	463,1
23	A11-M1- B40	3	2,58	487,1	189	A20-M1- B47	3	2,82	495,1
24	A11-M2- B40	3	2,57	487,1	190	A21-M1- B47	3	2,27	383,1
25	A12-M1- B40	3	2,5	397,1	191	A23-M1- B47	3	2,79	461,0
26	A13-M1- B40	3	2,75	551,2	192	A24-M1- B47	3	2,67	481,0
27	A01-M1- B41	3	1,88	333,0	193	A25-M1- B47	3	2,88	513,1
28	A02-M1- B41	3	2,13	385,1	194	A26-M1- B47	3	2,4	397,1
29	A04-M1- B41	3	2,14	403,0	195	A02-M2- B48	3	2,29	409,1
30	A05-M1- B41	3	2,43	481,0	196	A05-M1- B48	3	2,46	505,0
31	A06-M1- B41	3	2	335,0	197	A05-M2- B48	3	2,48	505,0

32	A07-M1- B41	3	2,23	421,0		198	A06-M1- B48	3	2	359,1
33	A08-M1- B41	3	2,35	469,0		199	A08-M1- B48	3	2,48	493,1
34	A09-M1- B41	3	2,29	445,1		200	A10-M1- B48	3	2,34	463,1
35	A10-M1- B41	3	2,37	439,0		201	A11-M1- B48	3	2,3	475,1
36	A10-M2- B41	3	2,35	439,0		202	A11-M2- B48	3	2,33	475,1
37	A11-M1- B41	3	2,33	451,0		203	A12-M1- B48	3	2,18	385,1
38	A12-M2- B41	3	2,18	361,1		204	A13-M2- B48	3	2,51	539,1
39	A14-M1- B41	3	2,13	347,0		205	A13-M1- B48	3	2,55	539,1
40	A15-M1- B41	3	2,37	430,0		206	A14-M1- B48	3	2,21	371,1
41	A16-M1- B41	3	2,25	410,1		207	A15-M1- B48	3	2,45	454,1
42	A17-M1- B41	3	2,03	404,1		208	A16-M1- B48	3	2,32	434,1
43	A18-M1- B41	3	2,35	421,0		209	A17-M1- B48	3	2,12	428,1
44	A21-M1- B41	3	1,91	341,0		210	A18-M2- B48	3	2,5	445,1
45	A23-M1- B41	3	2,51	419,0		211	A18-M1- B48	3	2,41	445,1
46	A24-M1- B41	3	2,39	439,0		212	A21-M1- B48	3	2,01	365,1
47	A25-M1- B41	3	2,59	471,0		213	A22-M1- B48	3	2,83	545,1
48	A26-M1- B41	3	2,07	355,0		214	A23-M1- B48	3	2,57	443,1

49	A01-M1- B42	3	2,15	395,1		215	A24-M1- B48	3	2,46	463,1
50	A02-M1- B42	3	2,36	447,1		216	A25-M1- B48	3	2,67	495,1
51	A03-M1- B42	3	2,69	515,0		217	A26-M1- B48	3	2,17	379,1
52	A04-M1- B42	3	2,35	465,1		218	A27-M2- B48	3	2,47	453,1
53	A05-M1- B42	3	2,55	543,0		219	A09-M1- B49	3	2,58	507,0
54	A06-M1- B42	3	2,19	397,1		220	A02-M1- B50	3	2,5	393,1
55	A07-M1- B42	3	2,49	483,1		221	A05-M1- B50	3	2,73	489,0
56	A08-M1- B42	3	2,6	531,1		222	A06-M1- B50	3	2,27	343,1
57	A09-M1- B42	3	2,49	507,1		223	A08-M1- B50	3	2,74	477,1
58	A10-M1- B42	3	2,57	501,1		224	A10-M1- B50	3	2,6	447,1
59	A11-M1- B42	3	2,51	513,1		225	A11-M1- B50	3	2,55	459,1
60	A11-M2- B42	3	2,51	513,1		226	A12-M1- B50	3	2,4	369,1
61	A12-M1- B42	3	2,43	423,1		227	A14-M1- B50	3	2,25	355,1
62	A12-M2- B42	3	2,41	423,1		228	A15-M1- B50	3	2,5	438,1
63	A01-M1- B43	3	2,16	369,1		229	A16-M1- B50	3	2,38	418,1
64	A02-M1- B43	3	2,45	421,1		230	A18-M1- B50	3	2,47	429,1
65	A03-M1- B43	3	2,75	489,1		231	A04-M1- B50	3	2,49	411,1

66	A04-M1- B43	3	2,44	439,1	232	A20-M1- B50	3	2,67	461,1
67	A05-M1- B43	3	2,68	517,0	233	A21-M1- B50	3	2,11	349,1
68	A06-M1- B43	3	2,34	371,1	234	A22-M1- B50	3	2,88	529,1
69	A07-M1- B43	3	2,51	457,1	235	A23-M1- B50	3	2,62	427,1
70	A08-M1- B43	3	2,62	505,1	236	A24-M1- B50	3	2,51	447,1
71	A09-M1- B43	3	2,56	481,2	237	A25-M1- B50	3	2,71	479,1
72	A09-M2- B43	3	2,55	481,2	238	A26-M1- B50	3	2,21	363,1
73	A10-M1- B43	3	2,64	475,1	239	A02-M1- B51	3	2,42	398,1
74	A10-M2- B43	3	2,63	475,1	240	A05-M1- B51	3	2,67	494,0
75	A11-M1- B43	3	2,59	487,1	241	A06-M1- B51	3	2,18	348,1
76	A11-M2- B43	3	2,58	487,1	242	A08-M1- B51	3	2,68	482,1
77	A14-M1- B43	3	2,51	383,1	243	A10-M1- B51	3	2,53	452,1
78	A15-M1- B43	3	2,7	466,1	244	A11-M1- B51	3	2,49	464,1
79	A16-M1- B43	3	2,59	446,1	245	A12-M1- B51	3	2,32	374,1
80	A17-M1- B43	3	2,42	440,2	246	A14-M1- B51	3	2,17	360,1
81	A18-M2- B43	3	2,76	457,1	247	A15-M1- B51	3	2,42	443,1
82	A18-M1- B43	3	2,68	457,1	248	A16-M1- B51	3	2,3	423,1

83	A20-M1- B43	3	2,87	489,1	249	A17-M1- B51	3	2,11	417,1
84	A21-M1- B43	3	2,35	377,1	250	A18-M1- B51	3	2,4	434,1
85	A23-M1- B43	3	2,83	455,1	251	A04-M1- B51	3	2,43	416,1
86	A24-M1- B43	3	2,72	475,1	252	A20-M1- B51	3	2,6	466,1
87	A25-M1- B43	3	2,9	507,1	253	A21-M1- B51	3	2,01	354,1
88	A26-M1- B43	3	2,47	391,1	254	A22-M1- B51	3	2,82	534,1
89	A27-M2- B43	3	2,73	465,2	255	A23-M1- B51	3	2,55	432,1
90	A01-M1- B44	3	2,19	411,1	256	A24-M1- B51	3	2,43	452,1
91	A03-M1- B44	3	2,65	531,0	257	A25-M1- B51	3	2,64	484,1
92	A04-M1- B44	3	2,39	481,1	258	A26-M1- B51	3	2,13	368,1
93	A05-M1- B44	3	2,57	559,0	259	A02-M1- B52	3	2,77	441,1
94	A06-M1- B44	3	2,24	413,1	260	A05-M1- B52	3	3,01	537,0
95	A07-M1- B44	3	2,52	499,1	261	A06-M1- B52	3	2,59	391,1
96	A09-M1- B44	3	2,53	523,1	262	A08-M1- B52	3	2,99	525,1
97	A10-M1- B44	3	2,57	517,1	263	A10-M1- B52	3	2,86	495,1
98	A11-M1- B44	3	2,55	529,1	264	A11-M1- B52	3	2,79	507,1
99	A11-M2- B44	3	2,53	529,1	265	A12-M1- B52	3	2,69	417,1

100	A12-M1- B44	3	2,47	439,1		266	A14-M1- B52	3	2,56	403,1
101	A12-M2- B44	3	2,45	439,1		267	A16-M1- B52	3	2,65	466,1
102	A14-M1- B44	3	2,47	425,1		268	A17-M1- B52	3	2,47	460,1
103	A15-M1- B44	3	2,65	508,1		269	A04-M1- B52	3	2,77	459,1
104	A16-M1- B44	3	2,55	488,1		270	A20-M1- B52	3	2,93	509,1
105	A17-M1- B44	3	2,39	482,1		271	A21-M1- B52	3	2,4	397,1
106	A18-M2- B44	3	2,71	499,1		272	A22-M1- B52	3	3,13	577,1
107	A18-M1- B44	3	2,63	499,1		273	A23-M1- B52	3	2,89	475,1
108	A20-M1- B44	3	2,81	531,1		274	A24-M1- B52	3	2,77	495,1
109	A21-M1- B44	3	2,31	419,1		275	A25-M1- B52	3	2,97	527,1
110	A23-M1- B44	3	2,78	497,0		276	A26-M1- B52	3	2,52	411,1
111	A24-M1- B44	3	2,67	517,1		277	A02-M1- B53	3	2,9	403,2
112	A25-M1- B44	3	2,85	549,1		278	A05-M1- B53	3	3,15	499,1
113	A26-M1- B44	3	2,43	433,4		279	A06-M1- B53	3	2,69	353,2
114	A27-M2- B44	3	2,69	507,1		280	A08-M1- B53	3	3,11	487,2
115	A02-M1- B45	3	2,3	415,1		281	A10-M1- B53	3	2,99	457,2
116	A03-M1- B45	3	2,59	483,0		282	A11-M1- B53	3	2,93	469,2

117	A05-M1- B45	3	2,49	511,0		283	A12-M1- B53	3	2,81	379,2
118	A06-M1- B45	3	2,04	365,1		284	A14-M1- B53	3	2,66	365,2
119	A07-M1- B45	3	2,37	451,1		285	A16-M1- B53	3	2,75	428,2
120	A09-M1- B45	3	2,37	475,1		286	A17-M1- B53	3	2,58	422,2
121	A10-M1- B45	3	2,45	469,1		287	A18-M1- B53	3	2,87	439,2
122	A10-M2- B45	3	2,43	469,1		288	A04-M1- B53	3	2,91	421,2
123	A11-M1- B45	3	2,4	481,1		289	A20-M1- B53	3	3,07	471,2
124	A11-M2- B45	3	2,39	481,1		290	A21-M1- B53	3	2,49	359,2
125	A12-M2- B45	3	2,28	391,1		291	A22-M1- B53	3	3,27	539,2
126	A13-M2- B45	3	2,56	545,1		292	A23-M1- B53	3	3,05	437,2
127	A13-M1- B45	3	2,57	545,1		293	A24-M1- B53	3	2,9	457,2
128	A14-M1- B45	3	2,25	377,1		294	A25-M1- B53	3	3,09	489,2
129	A15-M1- B45	3	2,47	460,1		295	A26-M1- B53	3	2,62	373,2
130	A16-M1- B45	3	2,35	440,1		296	A02-M1- B54	3	2,33	439,1
131	A17-M1- B45	3	2,15	434,1		297	A06-M1- B54	3	2,09	389,1
132	A18-M2- B45	3	2,52	451,1		298	A08-M1- B54	3	2,61	523,1
133	A18-M1- B45	3	2,45	451,1		299	A10-M1- B54	3	2,45	493,1

134	A20-M1- B45	3	2,64	483,1	300	A11-M1- B54	3	2,41	505,1
135	A21-M1- B45	3	2,05	371,1	301	A12-M1- B54	3	2,24	415,1
136	A23-M1- B45	3	2,6	449,0	302	A14-M1- B54	3	2,09	401,1
137	A24-M1- B45	3	2,49	469,1	303	A17-M1- B54	3	2,05	458,1
138	A25-M1- B45	3	2,68	501,1	304	A18-M1- B54	3	2,32	475,1
139	A26-M1- B45	3	2,21	385,1	305	A04-M1- B54	3	2,33	457,1
140	A27-M2- B45	3	2,49	459,1	306	A20-M1- B54	3	2,51	507,1
141	A01-M1- B46	3	1,87	307,1	307	A22-M1- B54	3	2,74	575,1
142	A02-M1- B46	3	2,25	359,1	308	A23-M1- B54	3	2,45	473,1
143	A02-M2- B46	3	2,26	359,1	309	A24-M1- B54	3	2,36	493,1
144	A03-M1- B46	3	2,49	427,1	310	A25-M1- B54	3	2,56	525,1
145	A03-M2- B46	3	2,52	427,1	311	A26-M1- B54	3	2,04	409,1
146	A04-M1- B46	3	2,2	377,1	312	A02-M1- B55	3	2,59	429,1
147	A05-M1- B46	3	2,41	455,0	313	A06-M1- B55	3	2,39	379,1
148	A05-M2- B46	3	2,46	455,0	314	A08-M1- B55	3	2,83	513,1
149	A06-M1- B46	3	1,99	309,1	315	A10-M1- B55	3	2,69	483,1
150	A07-M1- B46	3	2,28	395,1	316	A11-M1- B55	3	2,64	495,1

151	A08-M1- B46	3	2,41	443,1		317	A12-M1- B55	3	2,51	405,1
152	A08-M2- B46	3	2,46	443,1		318	A14-M1- B55	3	2,39	391,1
153	A09-M1- B46	3	2,25	419,2		319	A04-M1- B55	3	2,59	447,1
154	A09-M2- B46	3	2,26	419,2		320	A20-M1- B55	3	2,75	497,1
155	A10-M1- B46	3	2,34	413,1		321	A21-M1- B55	3	2,23	385,1
156	A11-M1- B46	3	2,3	425,1		322	A22-M1- B55	3	2,96	565,1
157	A11-M2- B46	3	2,32	425,1		323	A23-M1- B55	3	2,71	463,1
158	A12-M1- B46	3	2,17	335,1		324	A24-M1- B55	3	2,6	483,1
159	A13-M2- B46	3	2,49	489,1		325	A25-M1- B55	3	2,79	515,1
160	A13-M1- B46	3	2,55	489,1		326	A26-M1- B55	3	2,35	399,1
161	A14-M1- B46	3	2,17	321,1		327	A20-M1- B56	3	2,61	498,1
162	A15-M1- B46	3	2,42	404,1		328	A23-M1- B56	3	2,57	464,1
163	A16-M1- B46	3	2,3	384,1		329	A24-M1- B56	3	2,46	484,1
164	A17-M1- B46	3	2,09	378,1		330	A25-M1- B56	3	2,66	516,1
165	A18-M2- B46	3	2,47	395,1		331	A26-M1- B56	3	2,15	400,1
166	A18-M1- B46	3	2,4	395,1						

El Compuesto de entrada Núm. 1-26, 49-140 y 174-311 de Tabla XIII no se incluye dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

Ejemplo 14**4-isopropil-N-{6-[(3-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}bencenosulfonamida**

Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 ml de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina posteriormente se secó al vacío.

10 La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se examinaron por la escisión del producto cargado:

Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺= 394.

La resina obtenida de la primera etapa (500 mg, ~0,42 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 630 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se examinó por la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente. 2-[6-hidroxi-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona:HPLC t.a. Procedimiento 1 : 3,9 [M+H]⁺= 280.

25 Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 1,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. En un balón, se disolvieron 209 mg de trifetilfosfina (0,8 mmol, ~10 eq) en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, posteriormente se añadieron suavemente 157 µl de azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 mmol, ~10 eq) y 145 µl de alcohol 3-metilbencílico (1,2 mmol, ~15 eq) a 0°C. La solución se dejó agitar 2 h, posteriormente se transfirió a la suspensión de la resina.

La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

El procedimiento se repitió dos veces.

35 La resina obtenida de la tercera etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 100 µl de monohidrato de

hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente, antes de secar al vacío.

5 La resina obtenida de la cuarta etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano y se añadieron 111 mg de cloruro de 4-ter-butilbencenosulfonilo (~6 eq), 200 µl de N,N'-diisoproiloetilamina (~15 eq) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La suspensión se dejó agitar toda la noche. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol, y diclorometano. Antes se secó al vacío.

10 La resina obtenida de la quinta etapa se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

15 Se suspendieron 100 mg de resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl de ácido trifluoroacético.

Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron; se recuperó el compuesto del título.

4-isopropil-N-{6-[(3-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}bencenosulfonamida no reivindicado
Procedimiento de HPLC 3 t.a. 2,69, [M+H]⁺ = 436,2

20 Trabajando de una manera análoga (ejemplo 14) se prepararon los siguientes compuestos de la tabla XIV

Tabla XIV

Entrada	Compuesto	Procedi miento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺		Entrada	Compuesto	Procedi miento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺
1	A50-M2- B41	3	2,45	364,1		43	A56-M2- B46	3	2,5	338,1
2	A51-M1- B41	3	2,36	416,1		44	A57-M2- B46	3	2,69	352,2
3	A52-M1- B41	3	1,84	310		45	A58-M2- B46	3	2,71	364,2
4	A53-M1- B41	3	2,19	370,1		46	A59-M2- B46	3	2,48	380,1

5	A57-M2- B41	3	2,65	378,1		47	A60-M2- B46	3	2,97	382,2
6	A60-M2- B41	3	2,93	408,1		48	A61-M2- B46	3	1,36	381,2
7	A50-M2- B43	3	2,82	400,2		49	A62-M2- B46	3	2,51	326,1
8	A50-M1- B43	3	2,76	400,2		50	A30-M1- B47	3	2,64	442,1
9	A51-M1- B43	3	2,69	452,2		51	A30-M2- B47	3	2,67	442,1
10	A52-M1- B43	3	2,32	346,1		52	A50-M1- B47	3	2,71	406,1
11	A53-M1- B43	3	2,55	406,2		53	A50-M2- B47	3	2,76	406,1
12	A55-M2- B43	3	1,69	417,2		54	A51-M1- B47	3	2,64	458,1
13	A56-M2- B43	3	2,83	400,2		55	A52-M1- B47	3	2,25	352
14	A57-M2- B43	3	3	414,2		56	A53-M1- B47	3	2,49	412,1
15	A58-M2- B43	3	3,01	426,2		57	A55-M2- B47	3	1,63	423,1
16	A59-M2- B43	3	2,77	442,1		58	A56-M2- B47	3	2,77	406,1
17	A60-M2- B43	3	2,95	444,2		59	A57-M2- B47	3	2,94	420,1
18	A61-M2- B43	3	1,71	443,2		60	A58-M2- B47	3	2,95	432,1
19	A50-M1- B44	3	2,71	442,1		61	A59-M2- B47	3	2,72	448
20	A50-M2- B44	3	2,76	442,1		62	A60-M2- B47	3	3,19	450,2
21	A51-M1- B44	3	2,65	494,1		63	A61-M2- B47	3	1,65	449,1

22	A52-M1-B44	3	2,29	388,1		64	A62-M2-B47	3	2,77	394,1
23	A53-M1-B44	3	2,51	448,1		65	A50-M2-848	3	2,53	388,1
24	A55-M2-B44	3	1,67	459,1		66	A51-M1-B48	3	2,43	440,1
25	A56-M2-B44	3	2,76	442,1		67	A52-M1-B48	3	1,96	334,1
26	A59-M2-B44	3	2,73	484,1		68	A53-M1-B48	3	2,27	394,1
27	A60-M2-B44	3	3,17	486,2		69	A55-M2-B48	3	1,41	405,2
28	A50-M2-B45	3	2,55	394,1		70	A56-M2-B48	3	2,54	388,1
29	A51-M1-B45	3	2,45	446,1		71	A60-M2-B48	3	2,99	432,2
30	A52-M1-B45	3	2	340		72	A51-M1-B50	3	2,49	424,1
31	A53-M1-B45	3	2,31	400,1		73	A53-M1-B50	3	2,31	378,1
32	A55-M2-B45	3	1,42	411,1		74	A51-M1-B51	3	2,41	429,1
33	A56-M2-B45	3	2,56	394,1		75	A52-M1-B51	3	1,97	323,1
34	A59-M2-B45	3	2,53	436,1		76	A53-M1-B51	3	2,23	383,1
35	A60-M2-B45	3	3	438,2		77	A52-M1-B52	3	2,4	366,1
36	A62-M2-B45	3	2,57	382,1		78	A53-M1-B52	3	2,61	426,1
37	A50-M1-B46	3	2,44	338,1		79	A51-M1-B53	3	2,87	434,2
38	A50-M2-B46	3	2,49	338,1		80	A52-M1-B53	3	2,48	328,2

39	A51-M1- B46	3	2,41	390,1		81	A53-M1- B53	3	2,71	388,2
40	A52-M1- B46	3	1,9	284,1		82	A53-M1- B54	3	2,15	424,1
41	A53-M1- B46	3	2,25	344,1		83	A53-M1- B55	3	2,43	414,1
42	A55-M2- B46	3	1,33	355,2						

El compuesto de la entrada Núm. 7-36 y 50-82 de Tabla XIV no se incluye dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

Ejemplo 15

5 3-fenil-N-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]propanamida

Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 ml de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina posteriormente se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se examinaron por la escisión del producto cargado:

15 Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺= 394.

20 La resina obtenida de la primera etapa (500 mg, ~0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 500 µl de monohidrato de hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente antes de 25 secar al vacío.

La identidad de la resina se examinó por la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina HPLC t.a. Procedimiento 1: 5,99
[M+H]⁺= 264 [M-H]⁻= 262

Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano; N,N'-diisopropiletilamina (131 µl, ~10 eq) y cloruro de hidrocinnamoilo (35 µl, 0,24 mmol, ~3eq) se añadieron. La agitación a temperatura ambiente se mantuvo durante 20 horas, posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente antes de secar al vacío.

La resina obtenida de la tercera etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y 120 µl de a se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

La resina obtenida de la cuarta etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. En un balón, 209 mg de trifenilfosfina (0,8 mmol, ~10 eq) se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, posteriormente se añadieron suavemente 157 µl de azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 mmol, ~10eq) y 147 µl de 1-(2-hidroxi)etilpirrolidina (1,2 mmol, ~15 eq) a 0°C. La solución se dejó agitar 2 h, posteriormente se transfirió en la suspensión de la resina.

La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

El procedimiento se repite dos veces.

Se suspendieron 100 mg de resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperó el compuesto del título deseado.

3-fenil-N-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]propanamida HPLC t.a. Procedimiento 1: 2,99 [M+H]⁺= 379,2

Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 15, 2-(6-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona se colocaron sobre la resina, posteriormente, al seguir el esquema de síntesis descrito, se sintetizaron los siguientes productos.

2-(4-ter-butilfenoxi)-N-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]acetamida no reivindicado
Procedimiento de HPLC 2 t.a. 6,65 [M+H] = 437,2

2-(4-metoxifenil)-N-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]acetamida (no reivindicado)
Procedimiento de HPLC 2 t.a. 4,56 [M+H]⁺= 395,2

Procediendo de la misma manera de ejemplo 15, se sintetizaron 195 productos de la tabla XV en paralelo.

Tabla XV

Entrada	Compuesto	Procedi miento de HPLC	t.a: (min)	[M+H] ⁺		Entrada	Compuesto	Procedi miento de HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺
1	A65-M1- B36	2	9,55	458,2		99	A57-M2- B08	3	2,8	380,2
2	A52-M1- B36	1	4,52	296,1		100	A59-M2- B08	3	2,62	408,1
3	A65-M1- B31	2	8,97	394,2		101	A60-M2- B08	3	3,1	410,2
4	A64-M1- B31	1	1,6	315,2		102	A61-M2- B08	3	1,57	409,2
5	A66-M1- B31	1	6,06	302,2		103	A50-M2- B09	3	2,96	378,2
6	A67-M1- B31	1	3,86	343,1		104	A51-M1- B09	3	2,81	430,2
7	A68-M1- B31	2	6,63	270,1		105	A52-M1- B09	3	2,43	342,2
8	A69-M1- B31	1	1,9	329,2		106	A53-M1- B09	3	2,66	384,2
9	A65-M1- B15	2	10,3	516,3		107	A55-M2- B09	3	1,83	395,2
10	A66-M1- B15	2	10,4	424,3		108	A59-M2- B09	3	2,95	420,2
11	A67-M1- B15	1	6,27	465,2		109	A60-M2- B09	3	3,4	422,3
12	A68-M1- B15	2	9,15	392,2		110	A61-M2- B09	3	1,87	421,3
13	A70-M1- B15	2	9,21	424,2		111	A50-M2- B10	3	2,41	382,2

ES 2 357 502 T3

14	A71-M1- B15	2	8,95	517,2		112	A51-M1- B10	3	2,31	434,2
15	A65-M1- B35	2	9,32	474,2		113	A52-M1- B10	3	1,81	328,1
16	A67-M2- B15	2	9,65	465,2		114	A53-M1- B10	3	2,13	388,2
17	A68-M2- B15	2	9,27	392,2		115	A55-M2- B10	3	1,37	399,2
18	A52-M2- B35	2	7,17	312,1		116	A56-M2- B10	3	2,45	382,2
19	A50-M2- B01	3	2,51	322,1		117	A59-M2- B10	3	2,45	424,1
20	A50-M1- B01	3	2,44	322,1		118	A60-M2- B10	3	2,95	426,2
21	A51-M1- B01	3	2,38	374,1		119	A61-M2- B10	3	1,43	425,2
22	A52-M1- B01	3	1,85	268,1		120	A50-M2- B11	3	2,54	340,1
23	A53-M1- B01	3	2,19	328,1		121	A51-M1- B11	3	2,41	392,1
24	A55-M2- B01	3	1,38	339,2		122	A52-M1- B11	3	1,9	286,1
25	A56-M2- B01	3	2,51	322,1		123	A53-M1- B11	3	2,23	346,1
26	A57-M2- B01	3	2,7	336,2		124	A55-M2- B11	3	1,39	357,2
27	A60-M2- B01	3	3,02	366,2		125	A56-M2- B11	3	2,56	340,1
28	A61-M2- B01	3	1,44	365,2		126	A57-M2- B11	3	2,76	354,2
29	A50-M2- B02	3	2,51	366,1		127	A59-M2- B11	3	2,56	382,1
30	A50-M1- B02	3	2,44	366,1		128	A60-M2- B11	3	3,07	384,2

31	A51-M1- B02	3	2,38	418,1		129	A61-M2- B11	3	1,46	383,2
32	A52-M1- B02	3	1,88	312,1		130	A50-M2- B12	3	2,81	406,1
33	A53-M1- B02	3	2,21	372,1		131	A51-M1- B12	3	2,68	458,1
34	A55-M2- B02	3	1,41	383,2		132	A52-M1- B12	3	2,28	352,1
35	A56-M2- B02	3	2,51	366,1		133	A53-M1- B12	3	2,53	412,1
36	A57-M2- B02	3	2,7	380,2		134	A55-M2- B12	3	1,73	423,2
37	A59-M2- B02	3	2,51	408,1		135	A56-M2- B12	3	2,83	406,1
38	A60-M2- B02	3	3,01	410,2		136	A57-M2- B12	3	3	420,1
39	A61-M2- B02	3	1,46	409,2		137	A58-M2- B12	3	3,01	432,1
40	A62-M2- B02	3	2,51	354,1		138	A59-M2- B12	3	2,81	448,1
41	A50-M2- B03	3	2,71	372,2		139	A60-M2- B12	3	3,27	450,2
42	A50-M1- B03	3	2,65	372,2		140	A61-M2- B12	3	1,77	449,2
43	A51-M1- B03	3	2,56	424,2		141	A50-M2- B13	3	2,05	371,2
44	A52-M1- B03	3	2,13	318,1		142	A55-M2- B13	3	1,09	388,2
45	A53-M1- B03	3	2,39	378,2		143	A56-M2- B13	3	2,09	371,2
46	A55-M2- B03	3	1,58	389,2		144	A59-M2- B13	3	2,1	413,2
47	A57-M2- B03	3	2,89	386,2		145	A50-M2- B14	3	2,63	366,2

48	A58-M2- B03	3	2,89	398,2		146	A51-M1- B14	3	2,51	418,2
49	A61-M2- B03	3	1,63	415,2		147	A52-M1- B14	3	2,04	312,1
50	A50-M2- B04	3	2,33	312,1		148	A53-M1- B14	3	2,37	372,2
51	A51-M1- B04	3	2,23	364,1		149	A55-M2- B14	3	1,51	383,2
52	A52-M1- B04	3	1,62	258,1		150	A56-M2- B14	3	2,63	366,2
53	A53-M1- B04	3	2,03	318,1		151	A57-M2- B14	3	2,81	380,2
54	A55-M2- B04	3	1,21	329,2		152	A59-M2- B14	3	2,6	408,1
55	A56-M2- B04	3	2,33	312,1		153	A60-M2- B14	3	3,08	410,2
56	A57-M2- B04	3	2,53	326,1		154	A62-M2- B14	3	2,65	354,2
57	A59-M2- B04	3	2,35	354,1		155	A51-M1- B16	3	2,07	342,1
58	A60-M2- B04	3	2,87	356,2		156	A52-M1- B16	3	1,38	236,1
59	A61-M2- B04	3	1,27	355,2		157	A53-M1- B16	3	1,82	296,1
60	A62-M2- B04	3	2,33	300,1		158	A51-M1- B17	3	2,18	431,2
61	A50-M2- B05	3	2,57	365,2		159	A52-M1- B17	3	1,65	325,1
62	A51-M1- B05	3	2,43	417,2		160	A53-M1- B17	3	2,05	385,2
63	A52-M1- B05	3	1,92	311,1		161	A51-M1- B18	3	2,6	452,1
64	A53-M1- B05	3	2,26	371,2		162	A52-M1- B18	3	2,15	346

ES 2 357 502 T3

65	A55-M2- B05	3	1,46	382,2		163	A53-M1- B18	3	2,43	406
66	A56-M2- B05	3	2,57	365,2		164	A51-M1- B19	3	2,42	392,1
67	A57-M2- B05	3	2,76	379,2		165	A52-M1- B19	3	1,92	286,1
68	A59-M2- B05	3	2,57	407,1		166	A53-M1- B19	3	2,25	346,1
69	A60-M2- B05	3	3,08	409,3		167	A51-M1- B20	3	2,81	446,2
70	A61-M2- B05	3	1,51	408,2		168	A52-M1- B20	3	2,43	340,2
71	A50-M1- B06	3	2,75	390,1		169	A53-M1- B20	3	2,65	400,2
72	A50-M2- B06	3	2,78	390,1		170	A51-M1- B21	3	2,63	426,1
73	A51-M1- B06	3	2,64	442,1		171	A52-M1- B21	3	2,18	320,1
74	A52-M1- B06	3	2,24	336,1		172	A53-M1- B21	3	2,45	380,1
75	A53-M1- B06	3	2,48	396,1		173	A51-M1- B22	3	2,61	468,2
76	A55-M2- B06	3	1,69	407,2		174	A52-M1- B22	3	2,2	362,1
77	A56-M2- B06	3	2,81	390,1		175	A53-M1- B22	3	2,45	422,2
78	A57-M2- B06	3	2,97	404,2		176	A51-M1- B23	3	2,53	414,1
79	A58-M2- B06	3	2,97	416,2		177	A52-M1- B23	3	2,03	308
80	A59-M2- B06	3	2,78	432,1		178	A53-M1- B23	3	2,35	368,1
81	A61-M2- B06	3	1,73	433,2		179	A51-M1- B24	3	2,25	393,1

ES 2 357 502 T3

82	A50-M2-B07	3	2,98	390,1		180	A52-M1-B24	3	1,67	287,1
83	A51-M1-B07	3	2,8	442,1		181	A53-M1-B24	3	2,05	347,1
84	A52-M1-B07	3	2,39	336		182	A51-M1-B25	3	2,61	402,2
85	A53-M1-B07	3	2,63	396,1		183	A52-M 1-B25	3	2,17	296,1
86	A55-M2-B07	3	1,77	407,1		184	A53-M1-B25	3	2,44	356,2
87	A56-M2-B07	3	2,99	390,1		185	A51-M1-B26	3	3,62	396,2
88	A57-M2-B07	3	3,17	404,1		186	A52-M1-B26	3	3,43	290,2
89	A59-M2-B07	3	2,95	432		187	A53-M1-B26	3	3,51	350,2
90	A60-M2-B07	3	3,45	434,1		188	A57-M2-B26	3	2,98	358,2
91	A61-M2-B07	3	1,81	433,1		189	A60-M2-B26	3	3,25	388,3
92	A30-M1-B08	3	2,53	402,2		190	A51-M1-B27	3	2,49	434,2
93	A50-M2-B08	3	2,6	366,2		191	A52-M1-B27	3	2,03	328,1
94	A51-M1-B08	3	2,5	418,2		192	A53-M1-B27	3	2,32	388,2
95	A52-M1-B08	3	2,04	312,1		193	A51-M1-B28	3	2,63	571,2
96	A53-M1-B08	3	2,33	372,2		194	A52-M1-B28	3	2,28	465,2
97	A55-M2-B08	3	1,52	3832		195	A53-M1-B28	3	2,49	525,2
98	A56-M2-B08	3	2,61	366,2						

El compuesto entrada Núm. 9-18 y 61-195 de Tabla XV no se incluye dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

Ejemplo 16

N-(5-{[5-(benciloxi)pentil]oxi}-1H-indazol-3-il)-N'-isopropilurea

5 Se suspendieron 500 mg de resina tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, 10 dimetilformamida, metanol y diclorometano nuevamente. La resina posteriormente se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se examinaron por la escisión del producto cargado:

15 Se suspendieron 40 mg de resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, HPLC t.a. Procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺= 394.

20 La resina obtenida de la primera etapa (500 mg, ~0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1 y se añadieron 500 µl de monohidrato de hidracina. La suspensión se calentó a 45°C. El calentamiento y la agitación continuaron toda la noche, y posteriormente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol nuevamente antes de secar al vacío.

25 La identidad de la resina se examinó por la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

6-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1H-indazol-3-amina HPLC t.a. Procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺= 264 [M-H] ⁻= 262

30 Una muestra de la resina obtenida de la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2 ml de dimetilformamida; se añadió isocianato de isopropilo (39 µl, 0,4 mmol, ~5 eq). La suspensión se calentó a 50°C. La agitación y el calentamiento se mantuvieron durante 60 horas, posteriormente la suspensión se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

35 La resina obtenida de la tercera etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de

tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (~1,5 eq). La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

5 La resina obtenida de la cuarta etapa (100 mg, ~0,08 mmol) se suspendió en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. En un balón, 209 mg de trifenilfosfina (0,8 mmol, ~10 eq) se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, posteriormente se añadieron suavemente 157 µl de azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 mmol, ~10 eq) y 230 µl de 5-benciloxi-1-pentanol (1,2 mmol, ~15 eq) a 0°C. La solución se dejó agitar 2 h, posteriormente se transfirió a la
10 suspensión de la resina.

La suspensión se agitó toda la noche posteriormente la resina se filtró y lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

El procedimiento se repite dos veces.

Se suspendieron 100 mg de resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 µl
15 de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drenó y lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secaron y se recuperó el compuesto del título deseado.

N-(5-{[5-(benciloxi)pentil]oxi}-1H-indazol-3-il)-N'-isopropilurea Procedimiento de HPLC 1
t.a,6,75 [M+H]⁺=411,2

20 Procediendo de una manera similar a la del ejemplo 16, 2-(6-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona se colocaron sobre la resina, posteriormente, al seguir el esquema de síntesis descrito, se sintetizaron los siguiente productos.

N-[5-(but-3-iniloxi)-1H-indazol-3-il]-N'-isopropilurea Procedimiento de HPLC 1 t.a. 4,77
25 [M+H]⁺= 287,1

N-bencil-N'-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]urea Procedimiento de HPLC 1 t.a.
3,28 [M+H]⁺= 380,2

N-isopropil-N'-[5-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etoxi]-1H-indazol-3-il]urea Procedimiento de
HPLC 2 t.a. 8,02 [M+H]⁺= 360,1

30 Procediendo de la misma manera de ejemplo 16, se sintetizaron 95 productos de la tabla XVI en paralelo.

Tabla XVI

Entrada	Compuesto	Procedi miento HPLC	t.a. (min)	[M+H] ⁺		Entrada	Compuesto	Procedi miento HPLC	t.a. (min)	[M+H] +
1	A65-M1- B83	1	7,3	459,2		49	A59-M2- B70	3	2,75	445,1
2	A66-M1- B83	1	7,41	367,2		50	A60-M2- B70	3	3,22	447,2
3	A67-M1- B83	2	8,53	408,1		51	A62-M2- B70	3	2,77	391,2
4	A64-M 1- B68	1	2,42	332,2		52	A50-M2- B71	3	2,57	369,2
5	A66-M1- B68	1	6,78	319,2		53	A51-M1- B71	3	2,5	421,2
6	A68-M1- B68	1	4,77	287,1		54	A52-M 1- B71	3	2,08	315,1
7	A50-M2- B62	3	2,67	367,2		55	A53-M1- B71	3	2,36	375,2
8	A50-M1- B62	3	2,61	367,2		56	A54-M2- B71	3	2,59	433,2
9	A51-M1- B62	3	2,55	419,2		57	A55-M2- B71	3	1,94	386,2
10	A52-M1- B62	3	2,11	313,1		58	A57-M2- B71	3	2,75	383,2
11	A53-M1- B62	3	2,4	373,2		59	A60-M2- B71	3	3,05	413,2
12	A54-M2- B62	3	2,62	431,2		60	A61-M2- B71	3	1,54	412,2
13	A50-M1- B63	3	2,72	351,2		61	A62-M2- B71	3	2,63	357,2
14	A50-M2- B63	3	2,72	351,2		62	A50-M2- B72	3	2,51	317,2
15	A51-M1- B63	3	2,64	403,2		63	A51-M1- B72	3	2,45	369,2

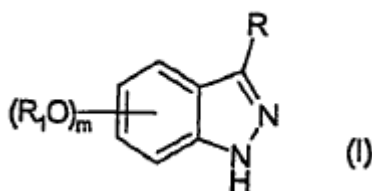
16	A52-M1- B63	3	2,22	297,1		64	A52-M1- B72	3	1,97	263,1
17	A53-M1- B63	3	2,5	357,2		65	A53-M1- B72	3	2,29	323,2
18	A51-M1- B64	3	2,73	423,1		66	A54-M2- B72	3	2,59	381,2
19	A52-M1- B64	3	2,34	317,1		67	A55-M2- B72	3	1,83	334,2
20	A53-M1- B64	3	2,59	377,1		68	A57-M2- B72	3	2,73	331,2
21	A50-M2- B65	3	3,05	413,2		69	A60-M2- B72	3	3,05	361,3
22	A51-M1- B65	3	2,9	465,2		70	A61-M2- B72	3	1,43	360,5
23	A52-M1- B65	3	2,57	359,1		71	A50-M2- B73	3	2,85	391,1
24	A53-M1- B65	3	2,78	419,2		72	A54-M2- B73	3	2,79	455,2
25	A62-M2- B65	3	3,05	401,2		73	A50-M2- B74	3	2,67	397,2
26	A50-M2- B66	3	2,54	379,2		74	A50-M1- B74	3	2,63	397,2
27	A51-M1- B66	3	2,45	431,2		75	A51-M1- B74	3	2,57	449,2
28	A52-M1- B66	3	1,99	325,1		76	A52-M1- B74	3	2,17	343,1
29	A53-M1- B66	3	2,32	385,2		77	A53-M1- B74	3	2,44	403,2
30	A59-M2- B66	3	2,55	421,1		78	A60-M2- B74	3	3,14	441,2
31	A50-M2- B67	3	2,58	365,2		79	A51-M1- B75	3	2,67	435,1
32	A51-M1- B67	3	2,5	417,1		80	A52-M1- B75	3	2,28	329,1

33	A52-M1- B67	3	2,03	311,1		81	A53-M1- B75	3	2,52	389,1
34	A53-M1- B67	3	2,35	371,1		82	A51-M1- B76	3	2,78	457,1
35	A60-M2- B67	3	3,09	409,2		83	A52-M1- B76	3	2,43	351,1
36	A50-M2- B68	3	2,35	303,2		84	A53-M1- B76	3	2,66	411,1
37	A51-M1- B68	3	2,32	355,2		85	A52-M1- B77	3	2,21	301,1
38	A52-M1- B68	3	1,76	249,1		86	A53-M1- B77	3	2,48	361,1
39	A53-M1- B68	3	2,16	309,2		87	A51-M1- B78	3	2,55	417,2
40	A57-M2- B68	3	2,58	317,2		88	A53-M1- B78	3	2,4	371,2
41	A62-M2- B68	3	2,37	291,2		89	A51-M1- B79	3	2,5	419,2
42	A50-M2- B69	3	2,84	365,2		90	A52-M1- B79	3	2,07	313,1
43	A51-M1- B69	3	2,75	417,2		91	A53-M1- B79	3	2,35	373,2
44	A52-M1- B69	3	2,35	311,1		92	A52-M1- B80	3	2,08	327,1
45	A53-M1- B69	3	2,61	371,2		93	A53-M1- B80	3	2,35	387,1
46	A61-M2- B69	3	1,71	408,2		94	A52-M1- B81	3	2,16	341,1
47	A50-M2- B70	3	2,77	403,2		95	A53-M1- B81	3	2,43	401,2
48	A57-M2- B70	3	2,95	417,2						

El compuesto de la entrada Núm. 7-35, 42-61, 71-86, 89-91 y 94-95 de Tabla XVI no se incluye dentro del ámbito de los derivados de aminoindazol reivindicados.

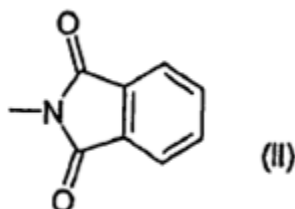
REIVINDICACIONES

1. Uso, para fabricación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo celular seleccionado del grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes, trastornos neurodegenerativos, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación celular de tejido liso vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis posquirúrgica y restenosis por la administración a un mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un derivado de aminoindazol representado por la fórmula (I)



10 en la que

R se selecciona del grupo que consiste en -NHCOR', -NHCONHR', -NHCONR'R'', -NHSO₂R' o -NHCOOR', en los que R' y R'' son, cada uno de modo independiente, un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo o alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilalquilo C₁-C₆ de 5 o 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R es un grupo ftalimido de la siguiente fórmula (II)



20 cualquier R₁, si está presente, está en la posición 5 o 6 del anillo indazol y representa un grupo, opcionalmente también sustituido, definido anteriormente para R' o R'';
 m es 0 o 1;
 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El uso de la reivindicación 1 en el que cáncer se selecciona de carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide o mieloide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

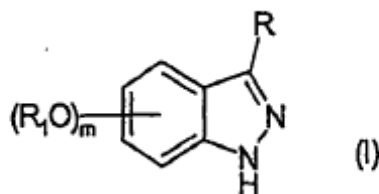
3. El uso de la reivindicación 1, que proporciona inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que el mamífero que lo necesita es un mamífero sometido a una terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

5. El uso de la reivindicación 1 en el que el mamífero que lo necesita es un ser humano.

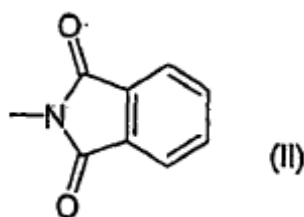
6. Un procedimiento in vitro de inhibir la actividad de proteína quinasa que comprende poner en contacto dicha quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) que se define en la reivindicación 1.

7. Un derivado de aminoindazol representado por la fórmula (I)



en la que

R se selecciona del grupo que consiste en -NHCOR', -NHCONHR', -NHCONR'R'', -NHSO₂R' o -NHCOOR', en los que R' y R'' son, cada uno de modo independiente, un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo o alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclil alquilo C₁-C₆ de 5 o 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o R es un grupo ftalimido de la siguiente fórmula (II)



cualquier R₁, si está presente, está en la posición 5 o 6 del anillo indazol y representa un grupo, opcionalmente también sustituido, definido anteriormente para R' o R'';

m es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con las condiciones que:

a) cuando R es -NHCOR' y m es 0, entonces R' es diferente de metilo, n-propilo, bencilo, 2,2-difeniletilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, o fenilo opcionalmente

sustituido con cloro, hidroxilo, metilo, nitro o amino;

b) cuando R es -NHCOOR' y m es 0, entonces R' es diferente de etilo;

c) el compuesto 3-ftalimido-indazol está excluido;

d) cuando m es 0 y R es -NHCOR', -NHSO₂R' o =NHCOOR', entonces R' no es alquilo
5 C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₅, arilo o arilalquilo C₁-C₆.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R es un grupo -NHCOR' y R', R₁ y m son como se definen en la reivindicación 7.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8 en el que m es 1 y R, y R' se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o
10 cicloalquilalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R es un grupo -NHCONHR' o -NHCONR'R", y R', R", R₁ y m son como se definen en la reivindicación 7.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10 en el que m es 1 y
15 R₁, R' y R" se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R es un grupo -NHSO₂R' y R', R₁ y m son como se definen en la reivindicación 7.

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 12 en el que m es 1 y
20 R₁ y R' se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre.

14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R es un
25 grupo -NHCOOR' y R', R₁ y m son como se definen en la reivindicación 7.

15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 14 en el que m es 1 y
R₁ y R' se seleccionan, cada uno de modo independiente, de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre.

16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R es un
30 grupo ftalimido de fórmula (II) y R₁ y m son como se definen en la reivindicación 7.

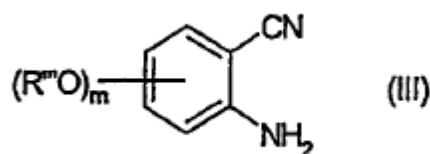
17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 16 en el que m es 1 y
35 R₁ se selecciona de alqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heterociclilo o heterociclilo alquilo C₁-C₆ de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

18. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 7, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste en:

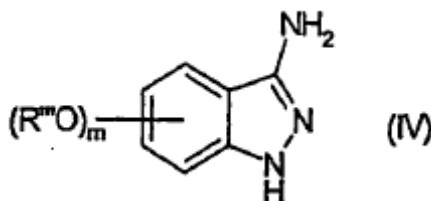
- 1) 2-({3-[(anilino-carbonil)amino]-1H-indazol-5-il}oxi)butanoato de metilo;
- 2) N-bencil-N'-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]urea;
- 5 3) 2-[(3-[(bencilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il]oxi]butanoato de metilo;
- 4) N-isopropil-N'-[5-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il]urea;
- 5) 2-[(3-[(isopropilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il]oxi]-N-fenilpropanamida,
- 6) 2-[(3-[(isopropilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il]oxi]butanoato de metilo;
- 7) N-isopropil-N'-[5-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etoxi]-1H-indazol-3-il]urea;
- 10 8) N-[5-(but-3-iniloxi)-1H-indazol-3-il]-N'-isopropilurea;
- 9) 2-({3-[(3-fenilpropanoilo)amino]-1H-indazol-5-il}oxi)butanoato de metilo;
- 10) N-{5-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;
- 11) 2-({3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-5-il}oxi)butanoato de de metilo;
- 12) N-isopropil-N'-[6-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il]urea;
- 15 13) N-{6-[(2-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;
- 14) N-{6-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida;
- 15) 2-({3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-6-il}oxi)butanoato de metilo;

19. Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 7, en el que R es como se define en la reivindicación 7 pero diferente de un grupo ftalimido de fórmula (II), tal procedimiento comprende:

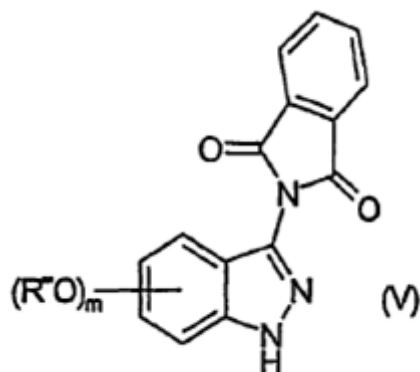
a) hacer reaccionar en condiciones ácidas un derivado de 2-amino-benzonitrilo de fórmula (III)



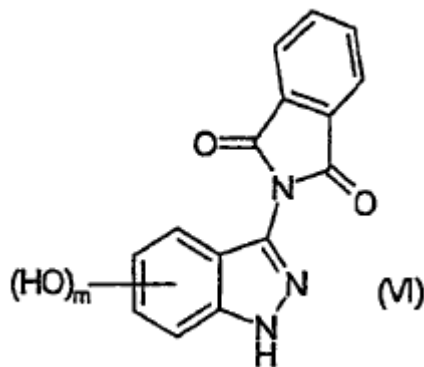
25 en el que m es como se define en la reivindicación 7 y; si está presente, R'' es un grupo metilo o bencilo; con nitrito de sodio en presencia de cloruro estañoso, para obtener un compuesto de fórmula (IV)



b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con anhídrido ftálico para obtener un compuesto de fórmula (V)

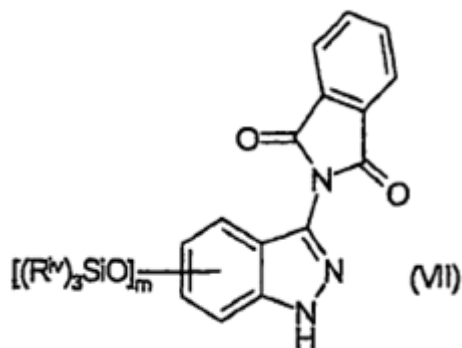


5 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente de escisión de éter adecuado para obtener el correspondiente derivado hidroxilo de fórmula (VI)



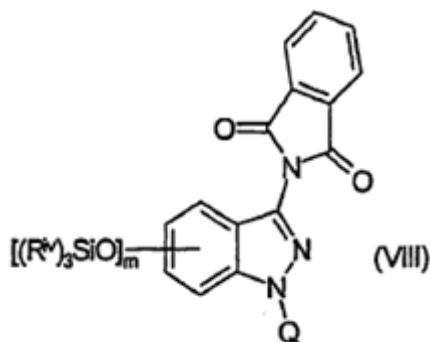
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un agente sililante adecuado $(R^{iv})_3SiZ$ en el que cada R^{iv} es, un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, igual o diferente, y Z es un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (VII)

10



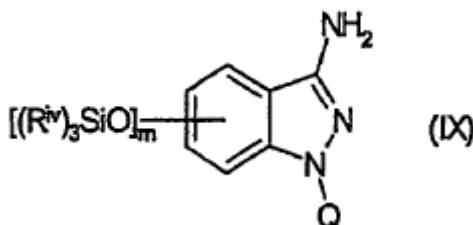
e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un agente protector de nitrógeno del indazol adecuado o, alternativamente, mantenerlo en un soporte de una resina polimérica

adecuada para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



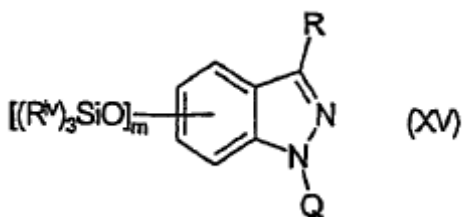
en la que Q es el anterior grupo protector o representa la resina de soporte;

f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con monohidrato de hidracina para obtener el compuesto de fórmula (IX)



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) de acuerdo con una cualquiera de las siguientes etapas g.1) o g.2);

g.1) con un reactivo adecuado de fórmula R'-Z (X), R'-COZ (XI), R'-NCO (XII), R'-SO₂Z (XIII) o R'OCOZ (XIV), en las que R' es como se define en la reivindicación 7 y Z representa un átomo de halógeno o un grupo saliente adecuado, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XV)



en la que R es un grupo -NHCOR', -NHCONHR', -NHCOOR' o -NHCOOR' y, si se desea, hacer reaccionar los compuestos que tienen R como un grupo -NHCONHR' con un compuesto de fórmula



en la que R'' es como se define en la reivindicación 7 y Z es como se definió antes, para

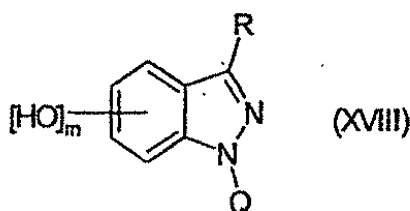
obtener los compuestos de fórmula (XV) en la que R es un grupo –NHCONR'R";

g.2) con a compuesto de fórmula (XVII)



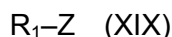
5 en la que R' y R'' son como se definieron anteriormente, en presencia de cloroformiato de 4–nitrofenilo, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XV) en la que R es un grupo –NHCONR'R''

h) hacer reaccionar cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula (XV) con fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el compuesto de fórmula (XVIII)

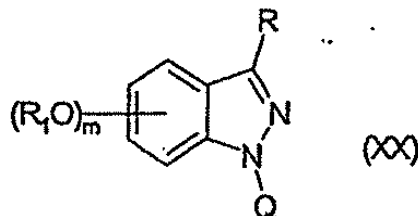


10

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) con a derivado de fórmula



15 en la que R₁ es como se define en la reivindicación 7 y Z es un átomo de halógeno, un grupo saliente adecuado o hidroxilo, para obtener el compuesto de fórmula (XX)



20 j) desproteger el compuesto de fórmula (XX) o, alternativamente, escindir la resina polimérica para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado y, cuando sea deseado, convertirlo en otro compuesto de fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El procedimiento de la reivindicación 19 en el que el compuesto de fórmula (III) es 2–amino–4–metoxi–benzonitrilo o 2–amino–5–benciloxi–benzonitrilo.

21. El procedimiento de la reivindicación 19 en el que la etapa a) se realiza en presencia de ácido clorhídrico.

25 22. El procedimiento de la reivindicación 19 en el que, en la etapa d), el agente sililante es cloruro de ter–butil–dimetil–sililo.

23. El procedimiento de la reivindicación 19 en el que, en la etapa e), el derivado de

indazol de fórmula (VII) está sobre un soporte de resina polimérica de cloruro de cloro-tritilo.

24. Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) definida en la reivindicación 7 y en el que R es un grupo ftalimido de fórmula (II), y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal proceso comprende hacer reaccionar los compuestos de fórmula (VIII), definida en la reivindicación 21, de acuerdo con las etapas h), i) y j) del procedimiento de la reivindicación 21.

25. Una biblioteca de dos o más derivados de aminoindazol de acuerdo con la reivindicación 7.