

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 043**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/56** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07726049 .5**  
96 Fecha de presentación: **18.06.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2035391**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE INDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INDUCIDAS POR HSP90.**

30 Prioridad:  
**01.07.2006 DE 102006030479**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.03.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK PATENT GMBH  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:  
**BUCHSTALLER, Hans-Peter;  
EGGENWEILER, Hans-Michael;  
WOLF, Michael y  
SIRRENBURG, Christian**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 376 043 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**

Derivados de indazol para el tratamiento de enfermedades inducidas por HSP90

Objeto de la invención

5 La presente invención tiene por objeto descubrir nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellas que pueden ser utilizadas para la producción de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de HSP90 juegan un papel, además a mezclas farmacéuticas que contienen estos compuestos así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades en las cuales HSP90 juega un papel.

10 El plegamiento y conformación correctos de proteínas en las células es garantizado por chaperonas moleculares y es crítico para la regulación del equilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas funciones centrales de las células como por ejemplo la proliferación celular y la apoptosis (Jolly y Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*, HSPs)

15 Las células de un tejido reaccionan ante factores de estrés externos como por ejemplo calor, hipoxia, estrés oxidativo, o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, con la activación de una serie de chaperonas, que son conocidas bajo la definición "proteínas de choque térmico" (HSPs).

La activación de HSPs protege la célula contra deterioros que pueden ser causados por tales factores de estrés, acelera el restablecimiento del estado fisiológico y conduce a un estado tolerante al estrés celular.

20 Aparte de este mecanismo de protección, originalmente descubierto promovido por HSPs contra factores de estrés externo, se describieron a lo largo del tiempo otras funciones importantes de chaperonas individuales HSPs también bajo condiciones normales libres de estrés. De este modo, por ejemplo, diferentes HSPs regulan el plegamiento correcto, la localización y función intracelulares o la degradación regulada de una serie de proteínas de importancia biológica de las células.

25 Las HSPs conforman una familia de genes con expresiones de gen individuales, cuya expresión celular, función y localización se diferencian en distintas células. La denominación y clasificación dentro de la familia se realiza en función de su peso molecular, por ejemplo HSP27, HSP70 y HSP90.

30 Algunas enfermedades humanas se originan en un plegamiento erróneo de las proteínas (ver revisión por ejemplo Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Derivado de lo mencionado que en tales casos podría ser útil el desarrollo de terapias que intervengan en el mecanismo de plegamiento de la proteína dependiente de la chaperona. Por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, enfermedades relacionadas con los Priones o el síndrome de Huntington, las proteínas con plegamiento erróneo conducen a una agregación de las proteínas que se asocia con un proceso neurodegenerativo. Debido al plegamiento erróneo de la proteína puede también surgir una pérdida de la función natural, la cual puede tener como consecuencia una función molecular y fisiológica erróneamente regulada.

35 Se atribuye también una gran importancia a HSPs en enfermedades tumorales. Por ejemplo hay referencias de que la expresión de determinadas HSPs está relacionada con el estado de progreso de tumores (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999; Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991).

El hecho de que HSP90 juegue un papel en varias rutas de señalización centrales oncogénicas de la célula y que ciertas sustancias naturales con actividad inhibitoria del progreso tumoral tengan como diana HSP90, condujo al concepto de que tenía sentido una inhibición de la función de HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

40 Se encuentra presente en pruebas clínicas un inhibidor HSP90, 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicina.

HSP90

45 HSP90 representa aproximadamente 1-2% de la masa proteica celular total. Está presente en la célula normalmente como dímero y está asociado con una multiplicidad de proteínas, denominadas co-chaperonas (ver por ejemplo Pratt, 1997). HSP90 es esencial para la vida de las células (Young et al., 2001) y juega un papel clave en la respuesta al estrés celular mediante interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento nativo cambió por factores

de estrés externos como por ejemplo el choque térmico, para restablecer el plegamiento original o impedir la agregación de proteínas (Smith et al., 1998).

Existen también referencias de que HSP90 tiene una importancia como amortiguador frente al efecto de mutaciones, presumiblemente mediante la corrección del plegamiento erróneo de la proteína, que fue ocasionado por la mutación (Rutherford and Lindquist, 1998).

Además HSP90 tiene también una importancia regulatoria. Bajo condiciones fisiológicas HSP90, junto con su homólogo en el retículo endoplasmático GRP94, juega un papel en el mantenimiento celular, para garantizar la estabilidad de la conformación y maduración de diferentes proteínas "cliente" claves. Éstas pueden subdividirse en tres grupos: receptores de hormonas esteroides, Ser/Thr o tirosinquinazas (por ejemplo ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una colección de diferentes proteínas como por ejemplo p53 mutada o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de esas proteínas juega un papel clave en la regulación de procesos fisiológicos y bioquímicos de las células.

La familia HSP90 humana conservada consiste en cuatro genes, el HSP90 $\alpha$  citosólico, la isoforma inducible HSP90 $\beta$  (Hickey et al., 1989), el GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon et al., 1999) y el HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts et al., 2000). Se presume que todos los miembros de la familia tienen un mecanismo de acción similar pero que, dependiendo de su localización en la célula, se enlazan a una diferente proteína "cliente". Por ejemplo ERBB2 es una proteína "cliente" específica de GRP94 (Argon et al., 1999), mientras que el receptor tipo I del factor de necrosis de tumor (TNFR1) o la proteína de retinoblastoma (Rb) probaron ser "clientes" de TRAP1 (Song et al., 1995; Chen et al., 1996).

HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con un gran número de proteínas "cliente" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). Aunque aún no se han aclarado detalles moleculares precisos, han estado en estrecho contacto experimentos bioquímicos e investigaciones con ayuda del dominio de los rayos X y una cristalografía en los últimos años pudo descifrar progresivamente detalles de la función de chaperona de HSP90 (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). Según ello, HSP90 es una chaperona molecular dependiente de ATP (Prodromou et al., 1997), donde la producción del dímero es importante para la hidrólisis de ATP. La unión de ATP genera la formación de una estructura dimérica toroidal, en la cual los dos dominios terminales en N entran en estrecho contacto y causan un "interruptor" en la conformación. (Prodromou and Pearl, 2000).

#### Inhibidores conocidos de HSP90

La primera categoría de inhibidores de HSP90 que fue descubierta eran benzoquinona-ansamicina con los compuestos herbimicina A y geldanamicina. Inicialmente se probó de esa manera la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos, la cual había sido inducida por transformación con el oncógeno v-Src (Uehara et al., 1985).

Después se mostró una fuerte actividad antitumoral in vitro (Schulte et al., 1998) y en vivo en modelos animales (Supko et al., 1995). La inmunoprecipitación e investigaciones en matrices de afinidad mostraron que el mecanismo principal de geldanamicina involucra una unión al HSP90 (Whitesell et al., 1994; Schulte y Neckers, 1998). Además una investigación cristalográfica de rayos X mostró que la geldanamicina compite por la posición de unión con ATP e inhibe la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). De esta manera se impide la formación del complejo multimérico HSP90, actuar con su propiedad como chaperona para proteínas "cliente". Como consecuencia, se destruyen proteínas "cliente" por la vía ubiquitina-proteasoma.

El derivado de geldanamicina 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG) mostró inmutable sus propiedades de inhibición de HSP90, de degradación de proteínas "cliente" y actividad antitumoral en cultivos celulares y en modelos xenoinjertados de tumor (Schulte et al, 1998; Kelland et al, 1999), pero tuvo una citotoxicidad hepática claramente menor frente a la geldanamicina (Page et all 1997). Se prueba que 17AAG está presente en estudios clínicos de fase I/II.

Radicalol, un antibiótico macrocíclico, mostró así mismo la reversión del fenotipo maligno de fibroblastos inducido por v-Src y v-Ha-Ras (Kwon et all 1992; Zhao et al, 1995). Radicalol degrada una multiplicidad de proteínas de señalización como consecuencia de la inhibición de HSP90 (Schulte et al., 1998). Investigaciones por cristalografía de rayos X muestran que así mismo Radicalol se une al dominio N-terminal de HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de ATPasa (Roe et al., 1998).

Los antibióticos del tipo cumarina se unen de manera conocida a la posición de unión de ATP del homólogo HSP90 de ADN girasa en bacterias. La cumarina, novobiocina, se une al extremo terminal carboxi de HSP90, por consiguiente en otra posición en HSP90 frente a benzoquinona-ansamicina y Radicalol, los cuales se unen al extremo N-terminal de HSP90 (Marcu et al., 2000b).

La inhibición de HSP90 por novobiocina genera la degradación de un gran número de proteínas de señalización dependientes de HSP90 (Marcu et al., 2000a).

Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, pudo mostrarse la degradación de proteínas de señalización por ejemplo ERBB2. PU3 provoca arresto del ciclo celular y diferenciación en líneas celulares en cáncer de mama (Chiosis et al., 2001).

HSP90 como diana terapéutica

Mediante la participación de HSP90 en la regulación de un gran número de vías de señalización, las cuales tienen decisiva importancia en el fenotipo de un tumor, y el descubrimiento de que ciertas sustancias naturales ejercen su efecto biológico mediante inhibición de la actividad de HSP90, HSP90 se muestra realmente como una nueva diana para el desarrollo de una terapéutica para tumores (Neckers et al., 1999).

El principal mecanismo de modo de acción de geldanamicina, 17AAG, y Radicol conlleva la inhibición del enlace de ATP en la posición de unión de ATP en el extremo N-terminal de la proteína, y la inhibición resultante de ésta, inhibe la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 (ver por ejemplo Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998). La inhibición de la actividad de ATPasa de HSP90 impide el reclutamiento de co-chaperonas y favorece el enlace de un heterocomplejo HSP90, el cual conduce proteínas "cliente" por la ruta de la degradación ubiquitina-proteasoma (ver por ejemplo Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999). El tratamiento de células de tumores con inhibidores de HSP90 conduce a la degradación selectiva de proteínas importantes con significado fundamental para procesos como proliferación celular, regulación del ciclo celular y apoptosis. Frecuentemente estos procesos están desregulados en tumores (ver por ejemplo Hostein et al., 2001).

Un atractivo para el desarrollo racional de un inhibidor de HSP90 consiste en que mediante la degradación simultánea de varias proteínas, que están relacionadas con el fenotipo transformado, puede alcanzarse un fuerte efecto terapéutico contra el tumor.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan HSP90, mezclas que contienen estos compuestos, así como métodos para su aplicación en el tratamiento de enfermedades mediadas por HSP90, como enfermedades tumorales, enfermedades virales como por ejemplo hepatitis B (Waxman, 2002); inmunosupresión en trasplantes (Bijlmakers, 2000 and Yorgin, 2000); enfermedades mediadas por inflamación (Bucci, 2000) como artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades relacionadas con angiogénesis (Hur, 2002 and Kurebayashi, 2001) como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, endometriosis y tumorangiogénesis; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; incremento de la regeneración del nervio (Rosen et al., WO 02/09696; Degranco et al., WO 99/51223; Gold, US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogenéticas como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, WO 02/02123).

La invención también hace referencia al uso de compuestos acordes con la invención para proteger células normales contra la toxicidad, que es causada por quimioterapia así como el uso en enfermedades donde el plegamiento erróneo o la agregación de proteínas es un factor causante principal, como por ejemplo tembladera, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Huntington o Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer et al., J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

En la WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por GRP94 (homólogo o parálogo a HSP90), como enfermedades tumorales el tejido canceroso incluye un sarcoma o carcinoma elegido de entre grupo consistente en fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinomas, carcinoma de médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células de riñón, hepatoma, carcinoma del ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de la vejiga, carcinoma del epitelio, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenströms y enfermedad de cadenas pesadas.

En la WO 01/72779 se manifiesta además el uso de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, donde los patógenos virales son elegidos de entre el grupo consistente en hepatitis tipo A,

5 hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripales, varicela, adenovirus, herpes-simplex tipo I (HSV-1), herpes simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sinsitial respiratorio (RSV), virus de papiloma, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, huntavirus, virus Coxsackie, virus de paperas, virus de sarampión, virus de rubéola, virus de polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

10 En la WO 01/72779 se describe el uso de los compuestos allí mencionados para la modulación de GRP94, donde la actividad de GRP94 modulada biológicamente provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas del retículo endoplasmático, convalecencia de estrés hipóxica/anóxica, convalecencia de desnutrición, convalecencia de estrés por calor o combinaciones de ellas y/o donde el desorden es un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, una perturbación asociada con un transporte desordenado de proteína del retículo endoplasmático, una perturbación que asociada con isquemia / reperfusión, o combinaciones de ellas, donde la perturbación asociada con isquemia / reperfusión es una consecuencia de paro cardíaco, asístole y arritmia ventricular retardada, operación del corazón, operación de *bypass* cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cefálico, apoplejía, apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, temor, esquizofrenia, un desorden neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en recién nacidos.

20 Finalmente, en la WO 01/72779 se describe el uso de una cantidad efectiva de un modulador de proteína GRP94 para la producción de un medicamento, para modificar una reacción celular subsiguiente en un estado isquémico por una posición de tejido en un individuo, mediante tratamiento de células en la posición de tejido con el modulador de proteína GRP94, con lo que se fortalece la actividad GRP94 en células, de tal modo que se modifica una subsiguiente reacción celular en un estado isquémico, donde la subsiguiente condición isquémica es consecuencia preferiblemente de paro cardíaco, asístole y arritmia ventricular retardada, operación del corazón, operación de *bypass* cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cefálico, apoplejía, apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, temor, esquizofrenia, un desorden neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en recién nacidos, o donde la posición de tejido es el tejido donador para un trasplante.

30 A. Kamal et al. describen en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 No. 6 June 2004, aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la activación de HSP90, entre otros para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades de circulación cardiaca.

De esto que es deseable la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan de modo específico HSP90, y es un objeto de la presente invención.

35 Se encontró que los compuestos acordes con la invención y sus sales junto con buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular los compuestos presentan propiedades inhibitoras de HSP90.

40 Por ello son objeto de la presente invención compuestos acordes con la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de las mencionadas enfermedades y el uso de compuestos acordes con la invención para la producción de una sustancia farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de las mencionadas enfermedades, como también un método para el tratamiento de las mencionadas enfermedades incluyendo la administración de uno o varios compuestos acordes con la invención, a un paciente que tiene la necesidad de tal administración.

45 El paciente o huésped puede pertenecer a todas las especies de mamíferos, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsters; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Para las investigaciones experimentales son de interés modelos animales, donde aquellos ponen a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

#### Estado de la técnica

En la WO 00/53169 se describe la inhibición de HSP90 con cumarina o un derivado de cumarina.

En la WO 03/041643 A2 se manifiestan derivados de zearalanol que inhiben HSP90.

50 A partir de la WO 06/010595 se conocen otros derivados de indazol que inhiben HSP90.

En EP 1 380 576 A1 se describen otros derivados de indazol para combatir el cáncer.

En WO 2006/010595 A1 se manifiestan otros compuestos de indazol con efecto inhibidor de HSP90.

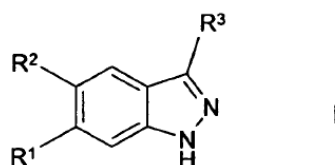
Otra literatura:

- 5 Argon Y and Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, Vol. 10, pp. 495-505.
- Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.
- 10 Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", *Brit. J. Pharmacol.*, Vol 131(1), pp. 13-16.
- Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40-46.
- 15 Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691-4699.
- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L and Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.
- 20 Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezio H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.
- Conroy SE and Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.
- 25 Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305-3312.
- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.
- 30 Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615-2626.
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma", *Am. J. Pathol.*, Vol. 156, pp. 857-864.
- 35 Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.
- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975-982.
- 40 Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 "Clinical Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 1564-1572.

- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649-1657.
- 5 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, and Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bisacetalo-amino-dicloro-ciclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 10 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92( 12), 1342-1351.
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts", *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538-539.
- 15 Lebeau J, Le Cholony C, Prospero MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125-1132.
- Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- 20 Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242-248.
- Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232-2238.
- 25 Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylamino-geldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- 30 Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829-4836.
- Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326.
- 35 Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.
- 40 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260-266.
- Rutherford SL and Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336-342.

- Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435-1448.
- 5 Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Senggard B, Toft D and Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100-108.
- Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.
- 10 Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.
- Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.
- 15 Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, pp. 3574-3581.
- Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, pp. 239-250.
- Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.
- 20 Tytell M and Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, Vol. 5, pp. 267-287.
- Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 "Fenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 6, pp. 2198-2206.
- 25 Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761 Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Vol. 91, pp. 8324-8328.
- 30 Yorgin et al. 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", *J. Immunol.*, Vol 164(6), pp. 2915-2923.
- Young JC, Moarefi I y Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", *J. Cell. Biol.*, Vol. 154, pp. 267-273.
- Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncoqene*, Vol. 11, pp. 161 -173.
- 35 Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 incluyendo de la fórmula I



donde



R<sup>1</sup> es H, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OBzl, OAc, p-metoxi-benciloxi, SH, S(O)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Hal, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> es Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OA, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, SH, COA, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, NHA, NHA<sub>r</sub>, NHHet, NAA', COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CONA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, CONA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, SO<sub>2</sub>NA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, NHCOA, NACOA', NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NACO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, NACO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A', NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NASO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, NASO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet, NHCONHA, NHCONHAr o NHCONHHet,

R<sup>3</sup> es H, Hal, A, AOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONHAr, CONH(CH<sub>2</sub>)Ar, CONAAr, CONA(CH<sub>2</sub>)Ar, CONHHet, CONH(CH<sub>2</sub>)Het, CONAHet, CONA(CH<sub>2</sub>)Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONAA', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCONAA', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NASO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, NHA<sub>r</sub> o NHHet,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o sustituidos una, dos, tres, cuatro o cinco veces por A, OA, OH, SH, S(O)<sub>m</sub>A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, COA, COOH, COOA, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN, SO<sub>2</sub>Het1, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het1,

A, A' son alquilo no ramificado o ramificado con en cada caso independientemente uno de otro 1-10 átomos de C, donde los grupos CH<sub>2</sub> 1-3 pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe o NET y/o también los átomos H 1-5 pueden estar reemplazados por F y/o Cl, Alk o alquilo cíclico con 3-8 átomos de C,

Alk son alqueno o alquino con 2-6 con átomos de C,

Het es un heterociclo mono o bi nuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o estar sustituido una, dos o tres veces por A, OA, OH, SH, S(O)<sub>m</sub>A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, COA, COOA, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, =S, =NH, =NA y/o =O (carboniloxígeno),

Het<sup>1</sup> es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 3 átomos de N- y/o O, el cual puede ser no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, OA, OH y/o =O (oxígeno carbonílico),

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son independientemente uno de otro H o alquilo con 1-6 átomos de C, donde los grupos CH<sub>2</sub> 1-3 pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, o NET y/o también los átomos H 1-5 puede ser reemplazados por F y/o Cl,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 o 2,

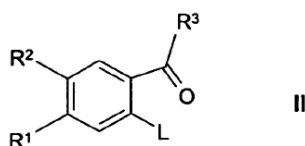
n es 0, 1, 2, 3 o 4,

p es 1, 2, 3 o 4

así como sus sales utilizables en el campo farmacéutico, solvatos y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales así como un método para la producción de compuestos de la fórmula I así como sus solvatos, sales y estereoisómeros utilizables en el campo farmacéutico, caracterizados porque

a) reacciona un compuesto de la fórmula II



donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados correspondientes en la reivindicación 1,

y L es F, Cl, Br, I o un grupo OH libre o uno modificado con capacidad de reaccionar,

con hidracina o hidrato de hidracina, a continuación dado el caso se transforman uno o varios radical(es) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> en uno o varios radical(es) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup>,

5 en lo cual por ejemplo

i) se reduce un grupo nitro a un grupo amino,

ii) se hidroliza un grupo éster a un grupo carboxi,

iii) se modifica un grupo amino mediante aminación reductora en una amina con grupo alquilo,

iv) se transforma un grupo carboxi o un éster en una amida,

10 v) se añade un grupo acilo a un grupo amino,

y/o

se modifica una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

15 Son también objeto de la invención los estereoisómeros (isómeros E, Z) así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entiende por solvatos de los compuestos a las adiciones de moléculas inertes de solvente a los compuestos, que se forman debido a sus mutuas fuerzas de atracción. Son por ejemplo solvatos los mono o dihidratos o alcoholatos.

Se entiende por derivados utilizables en el campo farmacéutico por ejemplo las sales de compuestos acordes con la invención como también los denominados compuestos profármaco.

20 Se entiende por derivados profármaco los compuestos de la fórmula I modificados con por ejemplo grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que son escindidos rápidamente en el organismo hasta los compuestos eficaces acordes con la invención.

A estos pertenecen también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos acordes con la invención, como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

25 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico, que provoca una respuesta biológica medicinal en tejido, sistema, animal o ser humano, la cual es buscada o deseada por ejemplo por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no contiene esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

30 Tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación mejorados de una enfermedad, un cuadro de enfermedad, un estado de enfermedad, un dolor, un desorden o de efectos secundarios o también la disminución del avance de una enfermedad, un dolor o un desorden.

La definición "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye también las cantidades que son eficaces para elevar la función fisiológica normal.

35 Son también objeto de la invención mezclas de los compuestos acordes con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros por ejemplo en relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

En ello, de modo son particularmente preferidas mezclas de compuestos estereoisómeros.

Para todos los radicales que se presentan varias veces, son válidos sus significados independientes unos de otros.

En caso de que no se indique expresamente de otro modo, los radicales o bien parámetros R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> citados anteriormente y a continuación, tienen los significados dados en la fórmula I.

- 5 A o bien A' significa preferiblemente alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A o bien A' significa de modo particularmente preferido metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o tert.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.
- A o bien A' significa en modo muy particularmente preferido alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.
- 10 A, A' significa también en cada caso independientemente uno de otro, alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde los grupos CH<sub>2</sub> 1-3 pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, o NEt, como por ejemplo 2-metoxietilo o 3-metilamino-propilo.
- A o bien A' significa también alquilo cíclico (cicloalquilo). Cicloalquilo significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Alquilo cíclico significa además preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.
- 15 A o bien A' significa también Alk. Alk significa alqueno con 2-6 átomos de C, como por ejemplo vinilo o propeno. Alk significa también alquino como por ejemplo etino.
- R<sup>1</sup> significa preferiblemente OH, OCH<sub>3</sub> o SH, particularmente preferido OH o OCH<sub>3</sub>, además también OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>.
- R<sup>2</sup> significa preferiblemente CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CONA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het o CONA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, donde A, A' es alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C o alquilo cíclico con 3-8 átomos de C.
- 20 R<sup>3</sup> significa preferiblemente A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, donde Ar es fenilo no sustituido o sustituido 1, 2 o tres veces por A, Hal y/o OA.
- 25 R<sup>4</sup> o bien R<sup>5</sup> significa preferiblemente alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. R<sup>4</sup> o bien R<sup>5</sup> significa de modo particularmente preferido metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butil o tert.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.
- R<sup>4</sup> o bien R<sup>5</sup> significa de modo particularmente preferido alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.
- 30 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan también en cada caso independientemente uno de otro alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde los grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, o NEt, como por ejemplo 2-metoxietilo o 3-metilamino-propilo.
- n significa preferiblemente 0 o 1.
- 35 Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(n-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(n-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(n,n-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(n,n-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(n-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(n,n-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromfenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromfenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-iodfenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenil o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa preferiblemente fenilo no sustituido o fenilo sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 veces por A, OA, OH, CN, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCOA, Hal, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>A, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN, SO<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NA<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHA y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sup>1</sup>.

5 Het significa sin embargo otras sustituciones como por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, más preferido 1, 2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, más preferido 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos pueden estar también total o parcialmente hidrogenados.

15 Por consiguiente Het puede también significar por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2h-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, más preferido 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

30 Het significa preferiblemente un heterociclo mono o binuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N-, O- y/o S, el cual puede ser sustituido 1, 2 o tres veces por A, Hal, COA, OH, OA, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonílico). Het significa en modo particularmente preferido piridilo, furilo, thienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolilo, quinolinilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidroindolilo o tetrahidropiraniilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, Hal, OH, OA, COA y/o =O (oxígeno carbonílico).

35 Het<sup>1</sup> significa un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 3 átomos de N-y/u O, el cual puede ser no sustituido o sustituido 1, 2 o tres veces por A, OA, OH y/o =O (oxígeno carbonílico), preferiblemente morfolinilo, piperazinilo o [1,3]oxazinanilo, que puede ser sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno carbonílico).

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden poseer uno o más centros quirales y de esto resulta en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

40 Los compuestos acordes con la invención y también las sustancias de partida para su producción son fabricados con métodos comunes de por sí conocidos, como se describen en literatura (como por ejemplo en los trabajos estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y concretamente bajo condiciones de reacción que son adecuadas y conocidas por las mencionadas transformaciones. En ello puede hacerse uso también de variantes de por sí conocidas, pero no enumeradas en detalle aquí.

45 Las sustancias de partida pueden, en caso de preferirse, también ser formadas in situ, de modo que ellas no son aisladas de la mezcla de reacción, sino que reaccionan inmediatamente hasta los compuestos acordes con la invención.

Por regla general, los compuestos de partida son conocidos. Si estos son nuevos, entonces pueden ser producidos según métodos de por sí conocidos.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos preferiblemente, en lo cual un compuesto de la fórmula II reacciona con hidracina o hidrato de hidracina.

50 En los compuestos de la fórmula II, L significa preferiblemente F, Cl, Br, I o un grupo OH libre o uno modificado capaz de reaccionar, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C

(preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-toluisulfoniloxi). En los compuestos de la fórmula II, L significa preferiblemente F.

La transformación ocurre según métodos que son conocidos por los expertos. Ante todo la reacción ocurre en un solvente adecuado.

- 5 Como solventes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO);
- 10 hidrocarburos azufrados; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como etilacetato o mezclas de los solventes mencionados.

Como solventes se prefieren particularmente 1,4-dioxano o n-butanol.

- 15 Dependiendo de las condiciones empleadas, el tiempo de reacción está entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre 0° y 150°, normalmente entre 15° y 120°, particularmente preferido entre 50 y 100°C.

En los compuestos así obtenidos se modifican a continuación dado el caso uno o varios radical(es) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> en uno o varios radical(es) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup>, en lo cual se reducen por ejemplo grupos nitro, por ejemplo por hidrogenación en níquel Raney o Pd-carbón en un solvente inerte como metanol o etanol, hasta grupos amino,

o se hidroliza un grupo éster hasta un grupo carboxi,

- 20 o se modifica un grupo amino mediante aminación reductora en una amina con grupo alquilo,

o se transforma un grupo carboxi o un éster en una amida.

Además, pueden transformarse grupos amino libres en acilo con un cloruro o anhídrido de ácido o añadirseles grupos alquilo con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, de modo apropiado en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60° y +30°.

- 25

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos acordes con la invención mencionados son utilizados en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención abarca también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, las cuales pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según modos de proceder conocidos por los expertos. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas son producidas principalmente de modo convencional. En tanto el compuesto acorde con la invención contenga un grupo carboxilo, se forma una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada hasta dar la correspondiente sal por adición de base. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo se cuentan las sales de aluminio de compuestos de la fórmula I. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales ácidas de adición mediante tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales como sulfatos, nitratos o fosfatos y similares así como alquil- y monoarilsulfonatos como etanosulfonatos, toluensulfonatos y bencenosulfonatos, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales como acetatos, trifluoracetatos, tartratos, maleatos, succinatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos y similares. De acuerdo con eso, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se cuentan los siguientes: acetatos, adipatos, alginatos, arginatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos (besilatos), bisulfatos, bisulfitos, bromuros, butiratos, alcanforatos, canforsulfonatos, caprilatos, cloruros, clorobenzoatos, citratos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dihidrogenofosfatos, dinitrobenzoatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, galacteratos (de ácido múcico), galacturonatos, glucoheptanoatos, gluconatos, glutamatos, glicerofosfatos, hemisuccinatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hipuratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etansulfonatos, yoduros, isotionatos, isobutiratos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, malonatos, mandelatos, metafosfatos, metansulfonatos, metilbenzoatos, monohidrogenofosfatos, 2-naftalinsulfonatos, nicotinato, nitratos, oxalatos, oleatos,

- 50

pamoatos, pectinatos, persulfatos, fenilacetatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, fosfonatos, ftalatos, lo cual sin embargo no representa ninguna limitación.

Además se cuentan entre las sales básicas de los compuestos acordes con la invención sales de aluminio, amonio, calcio, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación. Entre las sales arriba mencionadas se prefieren las sales de amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y potasio así como las sales de metales alcalinoterreos de calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos acordes con la invención, que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se encuentran naturalmente, aminas cíclicas así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaina, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debía representar ninguna limitación.

Se transforman en cuaternarios los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que tienen nitrógeno, con agentes como halogenuros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo bromuro y cloruro de metilo, etilo, isopropilo y tert.-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>) por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden producirse también compuestos acordes con la invención tanto acuosolubles como también oleosolubles.

Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas que son preferidas se cuentan acetatos, trifluoracetatos, besilatos, citratos, fumaratos, gluconatos, hemisuccinatos, hipuratos, clorhidratos, bromhidratos, isotionatos, mandelatos, meglumina, nitratos, oleatos, fosfonatos, pivalatos, fosfatos de sodio, estearatos, sulfatos, sulfosalicilatos, tartratos, tiomalatos, tosيلات y trometamina, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos acordes con la invención son producidas poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se constituye de modo común la sal. La base libre se regenera poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando de la forma corriente la base libre. Las formas básicas se diferencian en cierto sentido de su correspondiente forma salina respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo en el marco de la invención las sales corresponden además a sus respectivas formas básicas libres.

Como se menciona, las sales de adición básica farmacéuticamente inocuas de los compuestos acordes con la invención se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales alcalinotéoros o aminas orgánicas. Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes con la invención son producidas poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se constituye la sal de la forma corriente. Se regenera del ácido libre poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del modo corriente el ácido libre. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto sentido de su correspondiente forma salina respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; en el marco de invención las sales corresponden sin embargo además a su respectiva forma ácida libre.

Si un compuesto acorde con la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente inocuas, entonces la invención incluye también sales polivalentes. Entre las formas salinas polivalentes típicas se cuentan por ejemplo los bitartratos, diacetatos, difumaratos, dimeglumina, difosfatos, disodio y triclorhidrato, lo cual sin embargo no debería representar ninguna limitación.

Respecto a lo mencionado arriba, se aprecia que en la presente descripción se entiende bajo la expresión "sal farmacéuticamente inocua", un principio activo que contiene un compuesto acorde con la invención en forma de su sal, en particular entonces cuando esta forma salina otorga al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre o cualquier otra forma salina de éste que fue utilizada anteriormente. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo puede también otorgar a éste principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada, de la cual el mismo no disponía antes y puede incluso influenciar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Los compuestos acordes con la invención pueden, debido a su estructura molecular, ser quirales y de acuerdo a esto pueden presentarse en diferentes formas enantioméricas. Derivado de lo mencionado, que los mismos pueden estar presentes en forma racémica o en forma ópticamente activa.

5 Puesto que la eficacia farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos acordes con la invención pueden diferenciarse, puede ser deseable emplear los enantiómeros. En estos casos pueden separarse el producto terminado o también ya los productos intermedios en compuestos enantioméricos, mediante medidas físicas o químicas conocidas por los expertos o emplearse ya como tales en la síntesis.

10 En el caso de aminas racémicas se forman diastereoisómeros a partir de la mezcla mediante reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados por ejemplo ácidos ópticamente activos como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuados con N protegido (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. Es adecuada también una separación cromatográfica de enantiómeros con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o de polímeros de metacrilato transformados en derivados quirales fijados sobre gel de sílice). Para ello, como fase móvil son adecuadas aquí mezclas de solventes acuosos o alcohólicos como por ejemplo hexano/isopropanol/ acetonitrilo por ejemplo en relación 82:15:3.

20 Es además objeto de la invención el uso de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por vía no química. Para ello pueden ser administrados en una forma de dosificación adecuada junto con por lo menos un adyuvante o sustancia excipiente sólida, líquida y/o semilíquida y dado el caso en combinación con uno o varios otros principios activos.

Son además objeto de la invención medicamentos que contienen por lo menos un compuesto acorde con la invención y/o su sal, solvato y estereoisómero farmacéuticamente utilizable, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, así como dado el caso sustancias adyuvantes y/o excipientes.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosis, que por unidad de dosis contengan una cantidad previamente determinada de principio activo. Tal unidad puede contener por ejemplo 0,1 mg a 3 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferido 5 mg a 100 mg de un principio activo acorde con la invención, dependiendo del estado de enfermedad tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o de las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad previamente determinada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones preferidas de unidad de dosificación son aquellas que en una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de ellas, contienen un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas se producen con uno de los métodos generalmente conocidos en el campo farmacéutico.

35 Para la administración, las formulaciones farmacéuticas se adaptan a cualquier vía adecuada, por ejemplo las vías oral (incluyendo bucal o bien sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmica). Tales formulaciones pueden ser producidas con todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico, en el cual por ejemplo el principio activo es aplicado conjuntamente con el o bien los material(es) adyuvante(s) o sustancia(s) excipiente(s).

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o tabletas; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o bien alimentos en espuma; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

45 De este modo por ejemplo en la administración oral en forma de una tableta o cápsula, se combinan el componente de principio activo con una sustancia adyuvante inerte, oral, no tóxica y farmacéuticamente inocua, como por ejemplo etanol, glicerina, agua entre otros. Se producen polvos, en lo cual se desmenuza el compuesto a un tamaño de finura adecuado y se mezcla con un material adyuvante farmacéutico desmenuzado de modo similar, como por ejemplo un hidrato de carbono comestible como por ejemplo almidón o manitol. Así mismo, puede estar presentes las sustancias saborizantes, agentes conservantes, agentes dispersantes y colorantes.

50 Se producen cápsulas, en lo cual se produce una mezcla de polvo como se describió arriba y se rellenan con la misma fundas de gelatina previamente formadas. Pueden añadirse a la mezcla en polvo, antes del procedimiento de llenado, agentes lubricantes y agentes deslizantes, por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol altamente dispersos en forma sólida. Puede añadirse un agente desintegrador o promotor de disolución como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de la cápsula. Además pueden incorporarse así mismo en la

mezcla, en caso de preferirse o ser necesario, agentes ligantes, lubricantes y desintegradores adecuados así como colorantes. A los agentes ligantes adecuados pertenecen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, sustancias dulces de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otras. A los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosificación pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio entre otros. A los agentes desintegradores pertenecen, sin ser limitante para ello, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantan entre otros. Se formulan las tabletas, en lo cual se produce por ejemplo una mezcla en polvo, se granulan o se inyectan en seco, se añade un agente lubricante y un agente desintegrador y se comprime todo hasta formar tabletas. Se produce una mezcla de polvo en lo cual el compuesto desmenuzado de manera adecuada se mezcla con un agente diluyente o una base, como se describió arriba, y dado el caso con un agente ligante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución como por ejemplo parafina, un acelerador de resorción como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, por ejemplo bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. Se transforma la mezcla en polvo en gránulos, en lo cual se humedece con un agente ligante como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y se prensa a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede pasarse por una máquina tableteadora, donde surge grumos formados de modo irregular, que son desintegrados en granulados. Para impedir la adherencia al molde de las tabletas, los granulados pueden ser engrasados por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. Entonces, la mezcla engrasada es comprimida hasta dar tabletas. Los compuestos acordes con la invención pueden ser mezclados también con un material adyuvante inerte que fluye libremente y entonces, sin ejecución de la granulación o la etapa de inyección en seco, ser comprimidos directamente hasta dar tabletas. Puede existir una capa protectora transparente u opaca, consistente en un sellamiento de goma laca, una capa de azúcar o materiales poliméricos y una capa de brillo de cera. Pueden añadirse colorantes a estos revestimientos para poder diferenciar entre distintas unidades de dosificación.

Pueden producirse líquidos orales, como por ejemplo solución, jarabe y elixir en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad indicada contenga una cantidad añadida previamente del compuesto. Se producen jarabes, en lo cual el compuesto es disuelto en una solución acuosa con un saborizante adecuado, mientras los elixires se producen empleando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Así mismo pueden añadirse entre otros agentes promotores de disolución y emulsificantes como por ejemplo isostearilalcoholes etoxilados y polioxietilensorbitoléteres, agentes conservantes, aditivos saborizantes, por ejemplo esencia de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden asimismo ser incluidas en microcápsulas. Se produce la formulación de modo que se prolonga o retarda la liberación, como por ejemplo mediante revestimiento o embebimiento de material particulado en polímeros, ceras, entre otros.

Los compuestos acordes con la invención así como sales, solvatos se administran también en forma de sistemas de suministro por liposomas, como por ejemplo pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden ser formados también a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos acordes con la invención así como las sales, solvatos y derivados de estos fisiológicamente funcionales pueden ser administrados también empleando como adyuvantes individuales anticuerpos monoclonales, a los cuales se unen las moléculas de compuesto. Los compuestos pueden unirse también con polímeros solubles como medicamentos con propósito definido. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polietilenoóxido-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Además los compuestos pueden unirse a un tipo de polímeros biodegradables, que son adecuados para alcanzar una liberación controlada de un medicamento, como por ejemplo ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

En la aplicación transdérmica pueden administrarse formulaciones farmacéuticamente adaptadas como parches independientes para contacto íntimo más prolongado con la epidermis del receptor. De este modo por ejemplo el principio activo puede ser suministrado desde el parche por medio de iontoforesis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

En las administraciones tópicas pueden formularse compuestos farmacéuticamente adaptados como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizados, aerosoles o aceites.

Para tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones son aplicadas preferiblemente como cremas o pomadas tópicas. En la formulación para una pomada puede emplearse el principio



activo bien sea con una base de crema parafínica o una base miscible en agua. De modo alternativo puede formularse el principio activo hasta una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en los ojos pertenecen gotas para los ojos, donde el principio activo es disuelto o suspendido en un adyuvante adecuado, en particular un solvente acuoso.

- 5 En las aplicaciones tópicas en la boca, las formulaciones farmacéuticas adaptadas incluyen tabletas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

En la administración rectal las formulaciones farmacéuticas adaptadas pueden ser administradas en forma de supositorios o enemas.

- 10 En la administración nasal, las formulaciones farmacéuticas adaptadas, en las cuales la sustancia vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 20-500 micrómetros, que es aplicado del modo y forma en que es tomado el tabaco por aspiración, por ejemplo mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que es mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración, como atomizados nasales o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo incluyen soluciones de principio activo en agua o aceite.

- 15 En la administración mediante inhalación las formulaciones farmacéuticas adaptadas incluyen material pulverulento o niebla finamente particulados, los cuales pueden ser generados por medio de diferentes tipos de dispensadores de dosis que están bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

En la administración vaginal, las formulaciones farmacéuticas adaptadas pueden ser administradas como diafragmas, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones atomizadas.

- 20 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales se hace isotónica la formulación con la sangre del receptor que va a ser tratado, así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden ser administradas en recipientes de dosis individuales o recipientes de varias dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y ser almacenados en estado seco por congelación (líoфильizados), de modo que sólo se requiere la adición inmediatamente antes del uso, de líquido vehículo adyuvante estéril, por ejemplo agua para propósitos de la inyección. Las soluciones para inyección y suspensiones producidas de acuerdo con la receta, pueden ser fabricadas partiendo de polvos, granulados y tabletas estériles.

- 30 Se entiende que las formulaciones, aparte de los componentes particulares mencionados arriba, pueden contener otros agentes comunes en la especialidad con referencia al respectivo tipo de formulación; de este modo, por ejemplo las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener sustancias saborizantes

- 35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y peso del humano o animal, del estado exacto de enfermedad, de la necesidad de tratamiento así como de su severidad, de la naturaleza de la formulación así como de la vía de administración, y es determinado finalmente por el médico o bien veterinario que ordena el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto acorde con la invención para el tratamiento, está en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente de modo típico del rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día está por lo general entre 70 y 700 mg donde esta cantidad puede ser añadida como dosis individual por día o normalmente en una serie de dosis parciales (por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Puede determinarse per se como porción de la cantidad efectiva del compuesto acorde con la invención, una cantidad efectiva de una sal o solvato o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos. Se asume que son adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de otros estados de enfermedad mencionados arriba.

- 45 Son objeto de la invención además medicamentos que contienen por lo menos un compuesto acorde con la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones y por lo menos otro principio activo de medicamento.

- 50 Como otros principios activos de medicamento se prefieren los quimioterapéuticos, en particular aquellos que inhiben la angiogénesis y de esta manera inhiben el crecimiento y diseminación de células de tumor; dentro de aquellos se prefieren los inhibidores de receptor VEGF, que contienen robosizima y antisentido, que están direccionados a los receptores VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Ejemplos de agentes antineoplásicos, que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos acordes con la invención, contienen en general agentes que pueden añadir grupos alquilo, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomeras; procarbazona; mitoxantrón o compuestos de coordinación de platino.

5 Los agentes antineoplásicos son elegidos preferiblemente de entre las siguientes categorías:

antraciclina, sustancias medicinales vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilona, discodermolide, pteridina, diineno y podofilotoxina.

10 En las mencionadas categorías se prefieren particularmente un ejemplo carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexat, metopterina, diclorometotrexat, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracilo, 6-mercaptapurina, gemcitabina, citosinarabinósido, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como por ejemplo Etoposide, Etoposide fosfato o Teniposide, Melphalan, Vinblastine, Vincristine, Leurosidine, Vindesine, Leurosine y Paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferidos son elegidos de entre el grupo de Estramustine, Carboplatin, Ciclofosfamid, Bleomycin, Gemcitabine, Ifosamide, Melphalan, Hexametilmelamin, Thiotepa, Cytarabin, Idatrexate, Trimetrexate, Dacarbazine, LAsparaginase, Camptothecin, CPT-11, Topotecan, Arabinosil-Cytosin, Bicalutamide, Flutamide, Leuprolide, derivados de piridobenzoindol, interferona e interleuquina.

También es objeto la invención de un paquete (*Kit*), consistente en empaques separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto acorde con la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro principio activo de medicamento.

20 El paquete contiene un recipiente adecuado, como cajas o cartulinas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las cuales en cada caso está presente una cantidad efectiva de un compuesto acorde con la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo de medicamento, disuelto o en forma liofilizada.

25 Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para animales mamíferos, en particular para humanos, en el tratamiento de enfermedades en las cuales HSP90 juega un papel.

30 La presente invención incluye el uso de compuestos acordes con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos, para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de tumor, como por ejemplo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomas, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinomas, carcinoma de médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células de riñón, hepatoma, carcinoma del ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de la vejiga, carcinoma del epitelio, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenströms y enfermedad de cadenas pesadas; enfermedades virales, donde los patógenos virales son elegidos de entre el grupo consistente en hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripales, varicela, adenovirus, herpes-simplex tipo I (HSV-1), herpes simplex tipo II (HSV-2), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de papiloma, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, virus Coxsackie, virus de paperas, virus de sarampión, virus de rubéola, virus de polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-1) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-2); para la inmunosupresión en trasplantes; enfermedades mediadas por inflamación como artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; enfermedades relacionadas con angiogénesis como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, endometriosis y tumorangiogénesis; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; incremento de la regeneración del nervio; enfermedades fibrogénicas como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

Los compuestos acordes con la invención pueden inhibir en particular el crecimiento del cáncer, células de tumor y metástasis de tumor y son adecuados por ello para la terapia tumoral.

5 La presente invención incluye además el uso de compuestos acordes con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos, para la producción de un medicamento para proteger células normales contra toxicidad causada por la quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades donde los errores de plegamiento de proteínas o la agregación son un factor principal, como por ejemplo tembladera, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Huntington o Alzheimer.

10 La invención se refiere también al uso de compuestos acordes con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos, para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades cardiovasculares y cachexia.

15 En otra forma de ejecución, la invención se refiere al uso de compuestos acordes con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un medicamento para la modulación de HSP90, donde la actividad de HSP90 modulada biológicamente provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas del retículo endoplasmático, convalecencia de estrés hipóxica/anóxica, convalecencia de desnutrición, convalecencia de estrés por calor o combinaciones de ellas y/o donde el desorden es un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, una perturbación asociada con un transporte desordenado de proteína del retículo endoplasmático, una perturbación que asociada con isquemia / reperfusión, o combinaciones de ellas, donde la perturbación asociada con isquemia / reperfusión es una consecuencia de paro cardíaco, asístole y arritmia ventricular retardada, operación del corazón, operación de bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cefálico, apoplejía, apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, temor, esquizofrenia, un desorden neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, corea Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en recién nacidos.

25 En otra forma de proceder, la invención se refiere también al uso de compuestos acordes con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un medicamento para el tratamiento de isquemia como consecuencia de paro cardíaco, asístole y arritmia ventricular retardada, operación del corazón, operación de bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, trauma cefálico, apoplejía, apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, temor, esquizofrenia, un desorden neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en recién nacidos.

#### Método de prueba para la medición de inhibidores de HSP90

35 La unión de geldanamicina o 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva a HSP90 puede ser utilizada para determinar la actividad inhibitoria de compuestos acordes con la invención (Carreras et al. 2003, Chiosis et al. 2002). En casos especiales se emplea una prueba de unión de filtro de radioligando. En ello, como radioligando se emplea 17-alilamino-geldanamicina marcada con tritio, [3H]17AAG. Esta prueba de unión de filtro permite una búsqueda específica según inhibidores, que interfiere con las posiciones de unión ATP.

#### Material

40 HSP90 $\alpha$  recombinante humano (expresado en E. coli, pureza de 95%); [3H]17AAG (17-alilamino-geldanamicina, [alilamino-2,3-<sup>3</sup>H. Actividad específica: 1,1131012 Bq/mmol (Moravek, MT-1717);  
HEPES tampón de filtro (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl<sub>2</sub>, BSA 0.01%) Multiscreen-FB (1mm) placa de filtro (Millipore, MAFBNOB 50).

#### Método

Primero se remojan las placas de filtro Mikrotiter 96 y se recubren con 0,1% de polietilenimina.

La prueba es ejecutada bajo las siguientes condiciones:

45 Temperatura de reacción 22 °C

Tiempo de reacción: 30 min., agitación a 800 rpm

Volumen de prueba: 50 ml

## ES 2 376 043 T3

Concentraciones finales:

50 mM HEPES-HCl, pH 7,0, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01 % (w/v) BSA

HSP90: 1,5 mg/prueba

[<sup>3</sup>H]17AAG: 0,08 mM.

- 5 Al final de la reacción se succiona el sobrenadante en la placa de filtro con ayuda de un múltiple de cargue al vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y se lava el filtro dos veces.

Se miden entonces las placas de filtros en un contador Beta (Microbeta, Wallac) con escintilador (Microscint 20, Packard).

- 10 Del valor "cuentas por minuto se determina "% de los controles" derivado de esto se calcula el valor IC-50 de un compuesto.

Inhibición de HSP90 mediante algunos compuestos representativos acordes con la invención, de la fórmula I según la reivindicación1	
Compuesto de la fórmula I	IC50
"A4"	B
"A6"	A
"A7"	B
"A10"	B
"A20"	B
"A23"	A
"A25"	A
"A26"	B
"A27"	A
"A28"	A
"A29"	B
"A30"	B
"A31"	B
"A32"	B
"A33"	B
"A34"	C
"A35"	B

(continuación)

Inhibición de HSP90 mediante algunos compuestos representativos acordes con la invención, de la fórmula I según la reivindicación1	
Compuesto de la fórmula I	IC50
"A36"	A
"A37"	B
"A38"	B
"A39"	A
"A40"	A
"A41"	B
"A42"	A
"A43"	B
"A44"	B
"A45"	C
"A52"	B
"A64"	B
"A71"	B
"A73"	B
"A101"	A
"A122"	A
"A130"	A
"A134"	A
"A137"	A
"A143"	A
"A144"	A
"A145"	A
"A147"	A
"A148"	A

(continuación)

Inhibición de HSP90 mediante algunos compuestos representativos acordes con la invención, de la fórmula I según la reivindicación1	
Compuesto de la fórmula I	IC50
"A152"	A
"A154"	A
"A157"	A
"A160"	A
"A162"	A
"A173"	A
"A174"	A
"A175"	A
"A176"	A
"A177"	A
"A178"	A
"A181"	A
"A182"	B
"A189"	A
"A190"	A
"A191"	A
"A192"	A
"A193"	A
"A194"	A
"A195"	B
"A256"	A
"A257"	A
"A260"	A
"A262"	A

IC<sub>50</sub>: 10 nM - 1 μM = A

1 μM - 10 μM = B

> 10 μM = C

5 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas están indicadas en °C. En los ejemplos subsiguientes "acondicionamiento común " significa: se añade agua en caso de ser necesario, se ajusta el pH, en caso de ser necesario, dependiendo de la constitución del producto terminado, a un valor entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y /o mediante cristalización. Los valores R<sub>f</sub> en gel de sílice; fase móvil: acetato de etilo/metanol 9:1.

10 Condiciones de LC-MS- y HPLC

Los datos M+H<sup>+</sup> indicados en los ejemplos subsiguientes son los resultados de medida de las mediciones LC-MS:

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: fuente de iones: electroatomizado (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z;

voltaje de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm.

15 Velocidad de flujo: 2.4 ml/min. El divisor empleado redujo la velocidad de flujo después del DAD para el MS a 0,75ml/min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Solvente: calidad LiChrosolv de la compañía Merck KGaA

Solvente A: H<sub>2</sub>O (0.01 % TFA)

20 Solvente B: ACN (0.008% TFA)

Los tiempos de retención R<sub>t</sub> [min] indicados en los ejemplos subsiguientes son los resultados de medida de la medición HPLC:

Gradiente P:

5.5 min; flujo: 2,75 ml / min de 99:1 hacia 0:100 agua / acetonitrilo

25 Agua + TFA (0.01 % vol.); acetonitrilo + TFA (0.01 % vol.)

Columna: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6

Longitud de onda: 220 nm

Gradiente N:

30 5.5 min; flujo: 2,75 ml / min desde 90:10 hasta 0:100 de agua / acetonitrilo agua + TFA (0.01 % vol); acetonitrilo + TFA (0.01 % vol)

Columna: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6

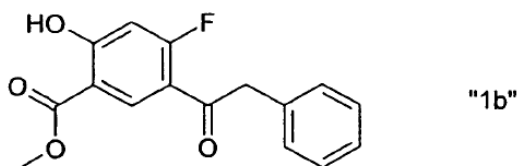
Longitud de onda: 220 nm

### Ejemplo 1

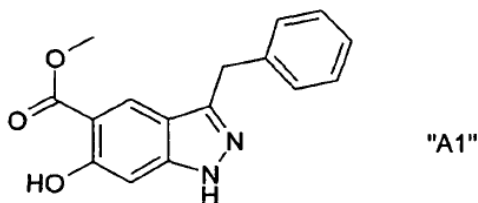
35 1.1 Se añaden 6,0 g de ácido 4-fluoro-2-hidroxi-benzoico y 4,52 g hidrogenocarbonato de potasio bajo argón a 50 ml de DMF y se agita por 10 minutos. Se añaden gota a gota 3,05 ml de yodometano y se agita por 3 horas a 40°. Se

colocan en 150 ml de agua, se acondiciona como es común y se añaden 6,48 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzoato de metilo ("1 a").

- 5 1.2 Se añaden 1,06 g de cloruro de aluminio bajo argón a 5 ml de diclorometano y se enfría bajo agitación a 0°. Se añaden gota a gota 940 ml de cloruro de fenilacetilo, a continuación una solución de 695 mg de "1a" en 5 ml de diclorometano. Se agita por 10 minutos a 0°, después por 16 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0°, se hidroliza con 1 N HCl y se acondiciona como es común. El residuo es purificado mediante cromatografía sobre una columna de 40 g de gel de sílice. Se obtienen 323 mg de 4-fluoro-2-hidroxi-5-fenilacetilbenzoato de metilo ("1b")



- 10 1.3 Se añade una solución de 323 mg de "1b" en 5 ml de 1,4-dioxano a 270 ml de hidróxido de hidracinio y se calienta bajo reflujo por 30 minutos. Se elimina el solvente y se acondiciona como es común. Se obtienen 280 mg de 3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de metilo ("A1")



- 15 1.4 A una suspensión de 112 mg de "A1" en 1,5 ml de metanol se añaden 595 ml de NaOH 2N y se agita por 3 horas a 60°. Se enfría, se añaden 0,7 ml de HCl 2N, se diluye con agua, se elimina el precipitado y se acondiciona como es común. Se obtienen 75 mg de ácido 3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol-5-carboxílico ("A2").

### Ejemplo 2

- 20 2.1 Se añaden 30 mg de "A1" bajo argón a 1,5 ml de amoníaco (7M en metanol) y se agita por 40 minutos a 100° / 10 bar en el microondas. Se añaden 0,5 ml de solución de amoníaco (32 %) y 5,06 mg de cloruro de magnesio y se agita por otros 40 minutos a 120° / 17 bar. Se acondiciona como es común y se pasa el residuo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice RP18. Se obtienen de 2,7 mg 5-aminocarbonil-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol ("A3").

Compuesto	Nombre	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A3"	5-aminocarbonil-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,65 (P)	268

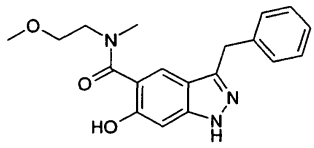
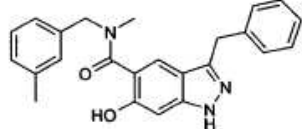
### Ejemplo 3

- 25 3.1 A 20 mg de "A2", 19 ml de N-metil-N-propilamina, 57 mg EDCI [N-etil-N,N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida] x HCl y 25 mg de HOBt (1-hidroxibenzotriazol) x H2O se añaden bajo argón 0,5 ml de DMF y se añaden gota a gota 101,4 ml de N-etil-diisopropilamina. Se agita por 45 horas a temperatura ambiente. Se acondiciona como es común y se pasa el residuo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice RP18. Se obtienen 9,6 mg de 5-(N-propil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol ("A4").



Compuesto	Nombre	TR [min] (Gradiente)	(HPLC)	M+H <sup>+</sup>
"A4"	5-(N-propil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,83 (P)		324

De modo análogo se obtienen los compuestos que se muestran a continuación

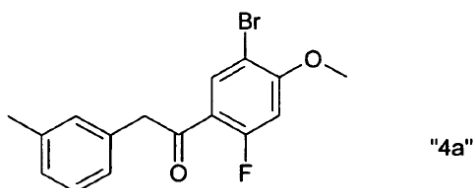
Compuesto	Nombre	TR [min] (Gradiente)	(HPLC)	M+H <sup>+</sup>
"A5"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,97 (P)		338
"A6"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,02(P)		372
"A7"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol 	2,65(P)		340
"A8"	5-[N-(3-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol 	3,09(P)		386
"A9"	5-[N-(2-Cloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,11(P)		406
"A10"	5-[N-(3-Cloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,11(P)		406
"A11"	5-[N-(2-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,03(P)		390
"A12"	5-[N-(3-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,02(P)		390
"A13"	5-[N-(2-Bromo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,15(P)		451
"A14"	5-[N-(2-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,16(N)		386
"A15"	5-[N-(4-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,02(P)		390
"A16"	5-[N-(2-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,03(P)		402
"A17"	5-[N-(4-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)		386
"A18"	5-[N-(4-Cloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,13(P)		406
"A19"	5-[N-(3,4-Dicloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,39(N)		441

(continuación)

Compuesto	Nombre	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A20"	5-[N-(2-Metoxi-5-metil-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,25(N)	416
"A21"	5-[N-(2,4-Dimetil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,35(N)	400
"A22"	5-[N-(4-Etoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,23(N)	416
"A23"	5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,05(N)	432
"A24"	5-[N-(4-Bromo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,29(N)	451
"A26"	5-[N-(3-Bromo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,17(P)	451
"A27"	5-[N-(3-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	3,01(P)	452
"A28"	5-[N-(4-Etil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,37(N)	400
"A29"	5-[N-(3-Trifluorometil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,29(N)	440
"A30"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2(N)	416
"A31"	5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,26(N)	436

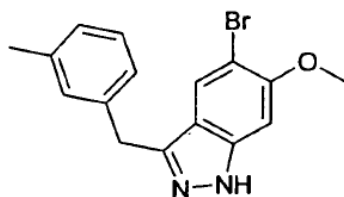
**Ejemplo 4**

- 5 4.1 A 3,25 g de cloruro de aluminio se añaden bajo argón 12 ml de diclorometano y se enfría bajo agitación a -55°C. A esa temperatura se añade gota a gota una solución de 2,5 g 2-bromo-5-fluoro-anisol y 2,47 g de cloruro de m-toluil-acetilo en 8 ml de diclorometano. Se agita por otros 10 minutos, se calienta lentamente a 0°C y se hace hidrólisis a continuación con HCl 1 N. Se agita por 15 minutos, se diluye con diclorometano y se acondiciona como es común. Se hace digestión del residuo obtenido con éter de petróleo/ dietiléter (8:2), se succiona y se lava nuevamente con éter de petróleo. Después del secado se obtienen 1,85 g de "4a"



10

- 4.2 Se añade una suspensión de 1,85 g de "4a" en 10 ml de dioxano en 0,74 ml de hidróxido de hidracinio y se calienta bajo reflujo por 2,5. Se enfría, se añade acetato de etilo y HCl 1N y se acondiciona como es común. Se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 1,24 g de 5-bromo-6-metoxi-3-(3-metil-bencil)-1H-indazol ("4b")



"4b"

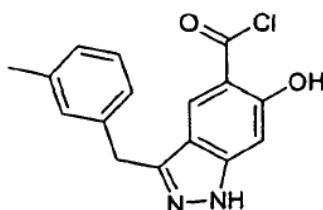
5 4.3 se disuelven 1,24 g de "4b" bajo argón en 12 ml de diclorometano y se enfría 0°C. Se añaden gota a gota 3,45 ml de tribromuro de boro y se agita por 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Se acondiciona como es común se somete a cromatografía el residuo para purificación adicional en una columna de gel de sílice RP18 de 120 g. Se obtienen 578 mg de 5-bromo-6-hidroxi-3-(3-metilbencil)-1H-indazol ("4c").

4.4 Transformación en el autoclave a 100°/4-6 bar/22 horas:

10 Se colocan 578 mg de "4c", 25 ml de metanol, 300 mg de trietilamina, 25 ml de toluol y se elimina el gas. Después se añaden 15 mg de (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen)dicloropaladio(11). Se alivia la presión de la autoclave, se aplica presión de 4 bar con CO y se calienta a 100°. Después de eliminar el solvente se obtiene 5-metoxycarbonil-6-hidroxi-3-(3-metil-bencil)-1H-indazol ("4d").

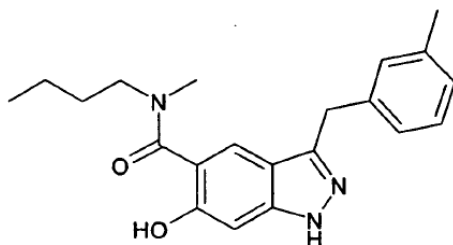
4.5 Se añade una solución de 523 mg de "4d" en 10 ml de dioxano a 4,23 ml de NaOH 2N y se calienta bajo reflujo por 1,5 horas. Se acondiciona como es común y se obtienen 386 mg de 5-carboxi-6-hidroxi-3-(3-metil-bencil)-1H-indazol ("4e").

15 4.6 A una suspensión de 200 mg de "4e" en 4 ml THF se añade 0,1 ml de cloruro de tionilo y se agita por una hora adicional. Se añaden 3 ml de tolueno, se elimina el solvente a 30° y se obtiene 5-cloro-carbonil-6-hidroxi-3-(3-metilbencil)-1H-indazol ("4f")



"4f"

20 4.7 A una solución de 18,65 mg de N-metilbutilamina y 88,2 ml de N-etildiisopropilamina en 2 ml de THF, se añade gota a gota una solución de 52 mg de "4f" en 1 ml de THF. Se agita por 1 hora adicional y se acondiciona como es común. Se somete el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice RP18 para purificación adicional. Se obtienen 18,8 mg de 5-(N-butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metil-fenil)-6-hidroxi-1H-indazol ("A25")



"A25"

Compuesto	Nombre	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A25"	5-(N-butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,13 (N)	352

## ES 2 376 043 T3

De modo análogo, se obtienen los compuestos que se muestran a continuación

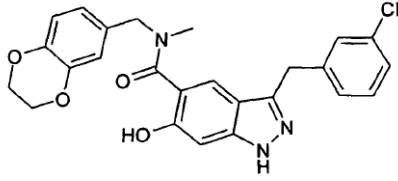
Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradient e)	M+H <sup>+</sup>
"A32"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	406
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.23 (s, 1H, ancho), 9.73 (s, 1H), 7.43-7.17 (m, 10H), 6.84 (s, 1H), 4.53 (s, 2H, ancho), 4.29 (s, 2H), 2.76 (s, 3H)			
"A33"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,14(N)	372
"A34"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(2-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,72(N)	374
"A35"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,95(N)	358
"A36"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,21(N)	386
"A37"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,71(N)	354
"A38"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,96(N)	338
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.15 (s, 1H, ancho), 9.54 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.4 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.55-1.41 (m, 2H), 0.74 (t, 3H)			
"A39"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,15(N)	372
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.21 (s, 1H, ancho), 9.58 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.52-1.4 (m, 2H), 1.25-1.1 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)			
"A40"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,25(N)	406
"A41"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,79(N)	374
"A42"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,02(N)	358
"A43"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,13(N)	352
"A44"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,21(N)	386
"A45"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(2-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,69(N)	354
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.17 (s, 1H, ancho), 9.58 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22-7.1 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)			
"A46"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,95(N)	338
"A47"	5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	1,98(N)	362
"A48"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,26(N)	436
"A49"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	1,91(N)	432
"A50"	5-[N-(4-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,13(N)	402
"A51"	5-[N-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,38(N)	425

# ES 2 376 043 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A52"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,03(N)	356
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.2 (s, 1H, ancho), 9.57 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.9-6.78 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.59-1.47 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)			
"A53"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,29(N)	404
"A54"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	370
"A55"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,10(N)	356
"A56"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	390
"A57"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,93(N)	342
"A58"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,37(N)	366
"A59"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,41(N)	400
"A60"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	352
"A61"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,21(N)	372
"A62"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,28(N)	406
"A63"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,05(N)	358
"A64"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,17(N)	352
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.07 (s, 1H, ancho), 9.44 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.83(s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.3-1.14 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)			
"A65"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,22(N)	386
"A66"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,99(N)	338
"A67"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	393
"A68"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,41(N)	441
"A69"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,33(N)	407
"A70"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,35(N)	366
"A71"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,41(N)	400
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.11 (s, 1H, ancho), 9.64 (s, 1H), 7.35-7.21 (m, 6H), 7.16 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.54 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)			
"A72"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	352

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A73"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,13(N)	352
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.13 (s, 1H, ancho), 9.57 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.75 (t, 3H)			
"A74"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,35(N)	400
"A75"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,31(N)	366
"A76"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,40(N)	471
"A77"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,08(N)	466
"A78"	5-[N-(4-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,23(N)	436
"A79"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,27(N)	451
"A80"	5-[N-(3-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,35(N)	424
"A81"	5-[N-(2-Brom-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,52(N)	485
"A82"	5-[N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 	2,25(N)	465
"A83"	5-[N-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,55(N)	459
"A84"	5-[N-(3-Metilsulfonilamino-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,03(N)	499
"A85"	5-[N-(3-Metilsulfonilaminometil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,96(N)	514
"A86"	5-(N-Bencil-N-etil-amino-carbonil)-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,41(N)	421
"A87"	5-[N-(2,4-Difluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,40(N)	442
"A88"	5-[N-(4-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,35(N)	424
"A89"	5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,15(N)	396
"A90"	5-[N-(2-Brom-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,44(N)	465

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A91"	5-[N-(3-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,27(N)	404
"A92"	5-[N-(4-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,37(N)	400
"A93"	5-[N-(4-Cloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,42(N)	420
"A94"	5-[N-(4-Etil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,53(N)	414
"A95"	5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,22(N)	445
"A96"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,17(N)	430
"A97"	5-[N-(4-Metil-bencil)-N-etil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,48(N)	414
"A98"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,40(N)	450
"A99"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,04(N)	446
"A100"	5-[N-(4-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	416
"A101"	5-[N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	444
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80 °C): δ [ppm] = 12.18 (s, 1H, ancho), 9.72 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.4 (s, 2H, ancho), 4.21 (s, 4H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)			
"A102"	5-[N-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,48(N)	438
"A103"	5-(N-Bencil-N-etil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,39(N)	400
"A104"	5-[N-(3-Metilsulfonilamino-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,99(N)	479
"A105"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-bencil)-N-metilamino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,91(N)	493
"A106"	5-[N-(4-Metilsulfonilamino-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,91(N)	479-
"A107"	5-[N-(2,4-Difluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,38(N)	422
"A108"	5-[N-(4-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,29(N)	404
"A109"	5-[N-(4-Cloro-2-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,51(N)	438
"A110"	5-[N-(3,4-Difluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,36(N)	422
"A111"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metoxibencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,10(N)	402

ES 2 376 043 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradient e)	M+H <sup>+</sup>
"A112"	5-[N-(4-Cloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,71(N)	406
"A113"	5-[N-(4-Metil-bencil)-amino-carbonil]-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,67(N)	386
"A114"	5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,09(N)	376
"A115"	5-(N-Bencil-amino-carbonil)-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,51(N)	372
"A116"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,23(N)	372
"A117"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,26(N)	392
"A118"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol	2,07(N)	358
"A119"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,20(N)	372
"A120"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,24(N)	392
"A121"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,27(N)	392
"A122"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,22(N)	372
"A123"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,36(N)	386
"A124"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,45(N)	427
"A125"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,33(N)	386
"A126"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,25(N)	390
"A127"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,13(N)	376
"A128"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,37(N)	386
"A129"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metoxibencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,06(N)	388
"A130"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	402
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.22 (s, 1H, ancho), 9.85 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.12-6.95 (m, 5H), 6.69 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)			
"A131"	5-[N-(2-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,38(N)	386
"A132"	5-[N-(2-Cloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,39(N)	406
"A133"	5-[N-(2-Fluoro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,23(N)	390
"A134"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,89(N)	479
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.04 (s, 1H, ancho), 9.62 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (t, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)			

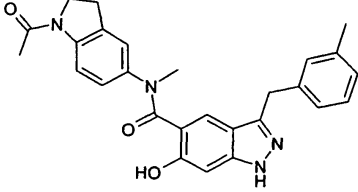


ES 2 376 043 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradient e)	M+H <sup>+</sup>
"A135"	5-[N-(3-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,39(N)	386
"A136"	5-[N-(4-Cloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,37(N)	406
"A137"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,36(N)	386
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.06 (s, 1H, ancho), 9.67 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.05-6.92 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)			
"A138"	5-[N-(3-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,27(N)	402
"A139"	5-[N-(4-Fluoro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,25(N)	390
"A140"	5-[N-(4-Trifluorometil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,49(N)	440
"A141"	5-[N-(3-Cloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,44(N)	406
"A142"	5-[N-(3,4-Dicloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,56(N)	441
"A143"	5-[N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,27(N)	430
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.08 (s, 1H, ancho), 9.74 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (t, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)			
"A144"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,25(N)	416
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.08 (s, 1H, ancho), 9.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (t, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.68-6.57 (m, 3H), 5.9 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)			
"A145"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,07(N)	432
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.21 (s, 1H, ancho), 9.7 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)			
"A146"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,37(N)	436
"A147"	5-[N-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,37(N)	436
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.08 (s, 1H, ancho), 9.65 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)			
"A148"	5-[N-(4-Acetil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,05(N)	414
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.26 (s, 1H, ancho), 9.84 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.19-7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)			
"A149"	5-[N-(3-Acetil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,04(N)	414

(continuación)

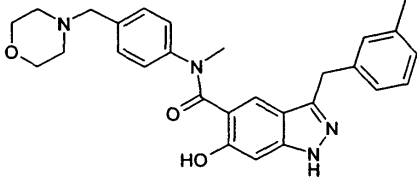
Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradient e)	M+H <sup>+</sup>
"A150"	5-[N-(4-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,86(N)	450
"A151"	5-[N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,45(N)	452
"A152"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,10(N)	457
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.06 (s, 1H, ancho), 9.75 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05-6.93 (m, 5H), 6.7 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.0 (t, 4H), 2.25 (s, 3H)			
"A153"	5-[N-(3-Fluoro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,25(N)	390
"A154"	5-[N-(3-Trifluorometoxi-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,52(N)	456
"A155"	5-[N-(3-Trifluorometil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,44(N)	440
"A156"	5-[N-(3-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,88(N)	479
"A157"	5-[N-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol  	1,86(N)	455
"A158"	5-[N-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,97(N)	455
"A159"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,15(N)	402
"A160"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,01(N)	418
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 11.97 (s, 1H, ancho), 9.6 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.79-6.68 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)			
"A161"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,91(N)	473
"A162"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,68(N)	495
"A163"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,98(N)	432

ES 2 376 043 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A164"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	2,05(N)	338
"A165"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-etil-6-hidroxi-1H-indazol	1,63(N)	296
"A166"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	2,03(N)	324
"A167"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,89(N)	310
"A168"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	2,23(N)	338
"A169"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	2,01(N)	354
"A170"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	1,56(N)	432
"A171"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	1,97(N)	368
"A172"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	1,76(N)	384
"A173"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol	1,90(N)	409
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 11.95 (s, 1H, ancho), 9.94 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.66 (t, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.01 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)			
"A174"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,57(N)	370
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.11 (s, 1H, ancho), 9.93 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78-6.66 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 1.61-9.5 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)			
"A175"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,75(N)	354
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.13 (s, 1H, ancho), 9.91 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75-6.58 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)			
"A176"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,71(N)	395
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 11.91 (s, 1H, ancho), 9.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.67 (t, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.02 (t, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.6-1.5 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)			
"A177"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,39(N)	417
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.09 (s, 1H, ancho), 9.83 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)			
"A178"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,87(N)	324
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.05 (s, 1H, ancho), 9.7 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)			
"A179"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,82(N)	340
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 11.96 (s, 1H, ancho), 9.88 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)			

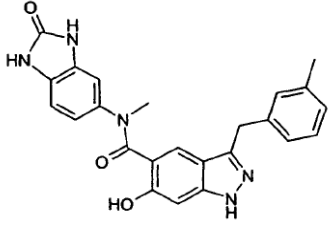
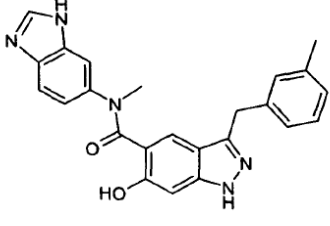
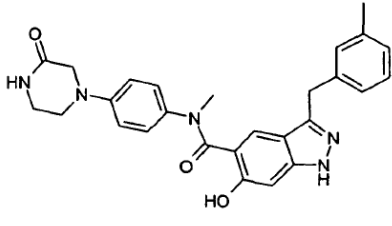
(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H <sup>+</sup>
"A180"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	2,04(N)	324
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 11.96 (s, 1H, ancho), 9.84 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.6-1.5 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)			
"A181"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-fenetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,21(N)	386
"A182"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-fenetil-6-hidroxi-1H-indazol	1,98(N)	338
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.07 (s, 1H, ancho), 9.54 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.6-1.49 (m, 2H), 0.81 (t, 3H)			
"A183"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-fenetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,15(N)	352
"A184"	5-[N-(Tetrahidropirán-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,72(N)	400
"A185"	5-[N-(Piperidin-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,41(P)	399
"A186"	5-[N-(Tetrahidropirán-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,71(N)	380
"A187"	5-[N-(Piperidin-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,35(P)	379
"A188"	5-[N-(Ciclopropilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,07(N)	350
"A189"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,47(P)	470
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.06 (s, 1H, ancho), 9.77 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.04-6.93 (m, 5H), 6.69 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (t, 4H), 2.38 (t, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)			
"A190"	5-{N-[3-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,35(N)	500
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.05 (s, 1H, ancho), 9.72 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.75-6.6 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.76 (t, 4H), 2.32 (t, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)			
"A191"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol  	2,43(P)	471
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.05 (s, 1H, ancho), 9.68 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15-7.06 (m, 5H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.49 (t, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (t, 4H)			
"A192"	5-[N-(4-Brom-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,30(N)	451

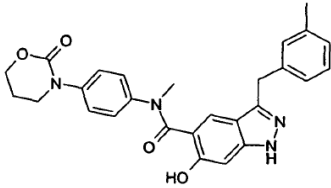
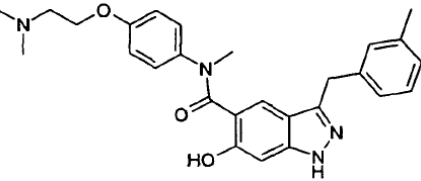
(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
"A193"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,10(N)	455
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.06 (s, 1H, ancho), 9.68 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.0-6.93 (m, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H)			
"A194"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,72(N)	471
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.1 (s, 1H, ancho), 9.75 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 5H), 7.13 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)			
"A195"	5-(N-Ciclohexil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,23(N)	378
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.14 (s, 1H, ancho), 9.51 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.14-7.01 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.78-3.56 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.75-1.4 (m, 7H), 1.14-0.96 (m, 3H)			
"A196"	5-[N-(1-Metil-piperidin-4-il)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	2,35(P)	393
"A197"	5-[N-(4-Dimetilamino-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,94(N)	415
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 12.04 (s, 1H, ancho), 9.81 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.04-6.9 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.49 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.25 (s, 3H)			
"A198"	5-[N-(4-Aminocarbonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,44(N)	415
"A199"	5-[N-(3-Metilsulfonilamino-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol	1,89(N)	465
"A200"	5-[N-(4-Acetamido-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A201"	5-[N-(3-Acetamido-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A202"	5-[N-(3-Aminocarbonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A203"	5-[N-(3-Aminosulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A204"	5-[N-(4-Aminosulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A205"	5-[N-(4-Cian-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
"A206"	5-[N-(3-Cian-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A207"	5-[N-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 		
"A208"	5-{N-[4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A209"	5-[N-(3-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A210"	5-{N-[4-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A211"	5-[N-(3H-Benzimidazol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 		
"A212"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 		
"A213"	5-{N[4-(2-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A214"	5-{N-[4-(2-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 12.06 (s, 1H, ancho), 9.7 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09-6.93 (m, 5H), 6.71 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 218 (s, 6H)			
"A215"	5-{N-[4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 		
"A216"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 	1,35 (N)	459
"A217"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A218"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A219"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A220"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A221"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A222"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A223"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A224"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A225"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A226"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A227"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A228"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A229"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		

ES 2 376 043 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
"A230"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A231"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A232"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A233"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A234"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A235"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A236"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A237"	5-{N-[3-(4-Mety)-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A238"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A239"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A240"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A241"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A242"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A243"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A244"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A245"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A246"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A247"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A248"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A249"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A250"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A251"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		



(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
"A252"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A253"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A254"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A255"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A256"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,31(N)	364
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ [ppm] = 12.11 (s, 1H, ancho), 9.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.1-1.99 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 5H), 1.29-1.02 (m, 3H)			
"A257"	5-[N-(3-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,17(N)	380
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ [ppm] = 12.11 (s, 1H, ancho), 9.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.67-6.59 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 2.1-1.99 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 5H), 1.3-1.02 (m, 3H)			
"A258"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,25(N)	380
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 11.96 (s, 1H, ancho), 9.86 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.64(s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.62-1.41 (m, 5H), 1.19-1.06 (m, 3H)			
"A259"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A260"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,11(N)	394
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ [ppm] = 12.18 (s, 1H, ancho), 9.96 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.8-6.64 (m, 3H), 5.97 (s,2H), 3.35 (s, 3H), 2.74 (d, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.7-1.45 (m, 5H), 1.36-1.1 (m, 3H)			
"A261"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A262"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,08(N)	435
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6): δ [ppm] = 12.0 (s, 1H, ancho), 10.01 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.71 (t, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.06 (t, 4H), 2.68 (d, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 5H), 1.25-1.13 (m, 3H)			
"A263"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A264"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A265"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol	2,19(N)	433

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 11.96 (s, 1H, ancho), 9.81 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.66 (d, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.99-1.9 (m, 2H), 1.63-1.42 (m, 5H), 1.2-1.09 (m, 3H)			
"A266"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A267"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A268"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A269"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A270"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A271"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A272"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A273"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A274"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A275"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A276"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A277"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A278"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A279"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A280"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A281"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A282"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A283"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A284"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
"A285"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A286"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A287"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A288"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A289"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A290"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A291"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A292"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A293"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfo(in-4-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A294"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A295"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A296"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A297"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A298"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A299"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A300"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	2,32(P)	408
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 11.96 (s, 1H, ancho), 10.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.64(s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.04 (t, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.38 (t, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) 1.59-1.49 (m, 2H), 0.83 (t, 3H)			
"A301"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	2,7(P)	409
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 11.96 (s, 1H, ancho), 9.76 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.5 (t, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.24 (t, 4H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)			
"A302"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,79(N)	393
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): δ [ppm] = 11.96 (s, 1H, ancho), 9.83 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.64(s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)			
"A303"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol	1,22(N)	409

ES 2 376 043 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre / Estructura	TR [min] (HPLC) (Gradiente)	M+H+
<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6, 80°C): δ [ppm] = 11.98 (s, 1H, ancho), 9.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.66(s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)			
"A304"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A305"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A306"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A307"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A308"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A309"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol		
"A310"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbutil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A311"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A312"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A313"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A314"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A315"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A316"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A317"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A318"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A319"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A320"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A321"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A322"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A323"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A324"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A325"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol		
"A326"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol		

Los subsiguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

**Ejemplo A: recipientes para inyección**

5 Se llena un recipiente para inyección con una solución de 100 g de un principio activo acorde con la invención y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces, con pH ajustado a 6,5 con ácido clorhídrico 2 N, filtrada para lograr esterilidad, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra bajo condiciones de esterilidad. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo acorde con la invención con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se coloca en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene y 20 mg de principio activo.

10 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo acorde con la invención, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se completa a 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

15 **Ejemplo D: pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo acorde con la invención con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

**Ejemplo E: tabletas**

20 Se comprime de la forma común hasta tabletas una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, de modo que cada tableta contiene 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

Se comprimen de modo análogo al ejemplo E hasta tabletas, las cuales a continuación son sometidas de la forma común a una cobertura con sacarosa, almidón del patata, talco, traganto y colorante.

25 **Ejemplo G: cápsulas**

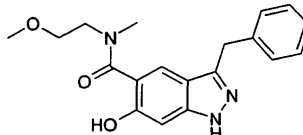
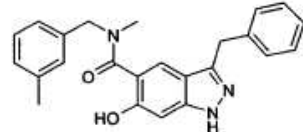
Se llenan del mundo común cápsulas de gelatina dura con 2 kg de principio activo, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

**Ejemplo H: ampollas**

30 Se llenan ampollas con una solución de 1 kg un principio activo acorde con la invención en 60 l de agua destilada dos veces filtrada para hacerla estéril, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos elegidos de entre el grupo

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A1"	3-Bencil-6-hidroxi-1H-indazol-5-carbonsäure-metilester
"A2"	3-Bencil-6-hidroxi-1H-indazol-5-carbonsäure
"A3"	5-Aminocarbonil-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A4"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A5"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A6"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A7"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol 
"A8"	5-[N-(3-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol 
"A9"	5-[N-(2-Cloroo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A10"	5-[N-(3-Cloroo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A11"	5-[N-(2-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A12"	5-[N-(3-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A13"	5-[N-(2-Brom-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A14"	5-[N-(2-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A15"	5-[N-(4-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A16"	5-[N-(2-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A17"	5-[N-(4-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A18"	5-[N-(4-Cloroo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A19"	5-[N-(3,4-Dicloroo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A20"	5-[N-(2-Metoxi-5-metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A21"	5-[N-(2,4-Dimetil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A22"	5-[N-(4-Etoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A23"	5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A24"	5-[N-(4-Brom-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A25"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metil-fenil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A26"	5-[N-(3-Brom-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A27"	5-[N-(3-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A28"	5-[N-(4-Etil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A29"	5-[N-(3-Trifluorometil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A30"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A31"	5-[N-(3-Cloro-6-metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A32"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A33"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A34"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(2-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A35"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A36"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A37"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A38"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A39"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A40"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A41"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A42"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol

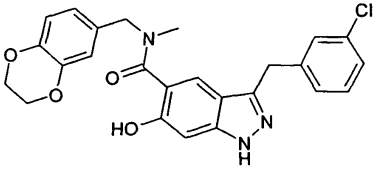
## ES 2 376 043 T3

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A43"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A44"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A45"	5-[N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(2-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A46"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A47"	5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A48"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A49"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A50"	5-[N-(4-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A51"	5-[N-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A52"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A53"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A54"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A55"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A56"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A57"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A58"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A59"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A60"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A61"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A62"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A63"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A64"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A65"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol



(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A66"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A67"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A68"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A69"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A70"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A71"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A72"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A73"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A74"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A75"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A76"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A77"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A78"	5-[N-(4-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A79"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A80"	5-[N-(3-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A81"	5-[N-(2-Brom-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A82"	5-[N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 
"A83"	5-[N-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A84"	5-[N-(3-Metilsulfonilamino-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A85"	5-[N-(3-Metilsulfonilaminometil-bencil)-N-metilamino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A86"	5-(N-Bencil-N-etil-amino-carbonil)-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A87"	5-[N-(2,4-Difluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A88"	5-[N-(4-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A89"	5-[N-(Furano-2-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A90"	5-[N-(2-Bromo-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A91"	5-[N-(3-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A92"	5-[N-(4-Metil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A93"	5-[N-(4-Cloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A94"	5-[N-(4-Etil-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A95"	5-[N-(2,3-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A96"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A97"	5-[N-(4-Metil-bencil)-N-etil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A98"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A99"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A100"	5-[N-(4-Metoxi-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A101"	5-[N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A102"	5-[N-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A103"	5-(N-Bencil-N-etil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol

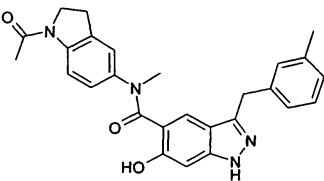
(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A104"	5-[N-(3-Metilsulfonilamino-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A105"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-bencil)-N-metilamino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A106"	5-[N-(4-Metilsulfonilamino-bencil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A107"	5-[N-(2,4-Difluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A108"	5-[N-(4-Fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A109"	5-[N-(4-Cloro-2-fluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A110"	5-[N-(3,4-Difluoro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A111"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metoxibencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A112"	5-[N-(4-Cloro-bencil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A113"	5-[N-(4-Metil-bencil)-amino-carbonil]-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A114"	5-[N-(Furan-2-ilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A115"	5-(N-Bencil-amino-carbonil)-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A116"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A117"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A118"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-bencil-6-hidroxi-1H-indazol
"A119"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A120"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(2-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A121"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-clorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A122"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A123"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(4-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A124"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-diclorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A125"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3,4-dimetilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A126"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluoro-5-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A127"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-fluorobencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A128"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-etilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A129"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metoxibencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A130"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A131"	5-[N-(2-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A132"	5-[N-(2-Cloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A133"	5-[N-(2-Fluoro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A134"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A135"	5-[N-(3-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A136"	5-[N-(4-Cloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A137"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A138"	5-[N-(3-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A139"	5-[N-(4-Fluoro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A140"	5-[N-(4-Trifluorometil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A141"	5-[N-(3-Cloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A142"	5-[N-(3,4-Dicloro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A143"	5-[N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A144"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A145"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol

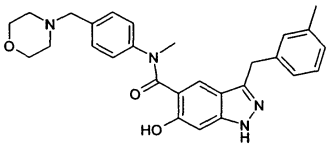
(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A146"	5-[N-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A147"	5-[N-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A148"	5-[N-(4-Acetil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A149"	5-[N-(3-Acetil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A150"	5-[N-(4-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A151"	5-[N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A152"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A153"	5-[N-(3-Fluoro-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A154"	5-[N-(3-Trifluorometoxi-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A155"	5-[N-(3-Trifluorometil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A156"	5-[N-(3-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A157"	5-[N-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 
"A158"	5-[N-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A159"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A160"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol

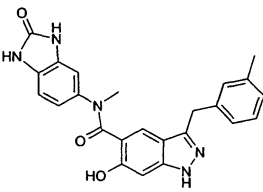
(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A161"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A162"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A163"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metoxi-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A164"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A165"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-etil-6-hidroxi-1H-indazol
"A166"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A167"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A168"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A169"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A170"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A171"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A172"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A173"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A174"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A175"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A176"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A177"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A178"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A179"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A180"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A181"	5-(N-Bencil-N-metil-amino-carbonil)-3-fenetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A182"	5-(N-Propil-N-metil-amino-carbonil)-3-fenetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A183"	5-(N-Butil-N-metil-amino-carbonil)-3-fenetil-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

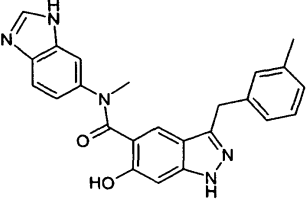
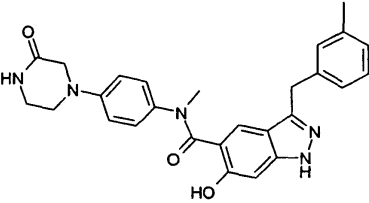
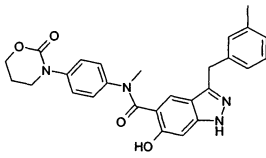
Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A184"	5-[N-(Tetrahidropirán-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A185"	5-[N-(Piperidin-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-cloro-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A186"	5-[N-(Tetrahidropirán-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A187"	5-[N-(Piperidin-4-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A188"	5-[N-(Ciclopropilmetil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A189"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A190"	5-{N-[3-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol  5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A191"	
"A192"	5-[N-(4-Brom-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A193"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A194"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A195"	5-(N-Ciclohexil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A196"	5-[N-(1-Metil-piperidin-4-il)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A197"	5-[N-(4-Dimetilamino-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

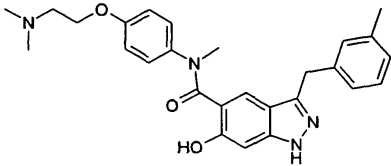
Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A198"	5-[N-(4-Aminocarbonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A199"	5-[N-(3-Metilsulfonilamino-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A200"	5-[N-(4-Acetamido-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A201"	5-[N-(3-Acetamido-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A202"	5-[N-(3-Aminocarbonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A203"	5-[N-(3-Aminosulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A204"	5-[N-(4-Aminosulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A205"	5-[N-(4-Cian-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A206"	5-[N-(3-Cian-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A207"	5-[N-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 
"A208"	5-{N-[4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metilbencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A209"	5-[N-(3-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol



(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A210"	5-{N-[4-(Morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A211"	5-[N-(3H-Benzimidazol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 
"A212"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 
"A213"	5-{N[4-(2-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A214"	5-{N-[4-(2-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A215"	5-{N-[4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A216"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol 
"A217"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A218"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A219"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A220"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-(3-metil-bencil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A221"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A222"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A223"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A224"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A225"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A226"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A227"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A228"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A229"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A230"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A231"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A232"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A233"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A234"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A235"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A236"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A237"	5-{N-[3-(4-Mety)-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-isobutil-6-hidroxi-1H-indazol
"A238"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A239"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A240"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A241"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A242"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A243"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A244"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A245"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A246"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A247"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A248"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A249"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A250"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A251"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A252"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A253"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A254"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A255"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A256"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A257"	5-[N-(3-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A258"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A259"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A260"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A261"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A262"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A263"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A264"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A265"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A266"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A267"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A268"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A269"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A270"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A271"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A272"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclopentilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A273"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A274"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A275"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A276"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A277"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A278"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A279"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A280"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A281"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A282"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A283"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A284"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A285"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A286"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A287"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A288"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A289"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1H-indazol
"A290"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A291"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A292"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A293"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfo(in-4-il)-fenil)-N-metilamino-carbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A294"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A295"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A296"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A297"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A298"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A299"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol
"A300"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A301"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A302"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A303"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A304"	5-{N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-N-metilamino-carbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A305"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A306"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A307"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A308"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A309"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-propil-6-hidroxi-1H-indazol
"A310"	5-(N-Fenil-N-metil-amino-carbonil)-3-(3-metilbutil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A311"	5-[N-(4-Metil-fenil)-N-metil-amino-carbonil-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A312"	5-[N-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A313"	5-[N-(4-Metilsulfonilaminometil-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A314"	5-[N-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A315"	5-[N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-metil-amino-carbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A316"	5-[N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A317"	5-{N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A318"	5-[N-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A319"	5-{N-[4-(3-Cian-propoxi)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A320"	5-{N-[4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A321"	5-{N-[4-(2-Dimetil-amino-etoxi)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A322"	5-{N-[4-(3-Oxo-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A323"	5-{N-[4-(Piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-aminocarbonil}-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol

(continuación)

Compuesto Nr.	Estructura/nombre
"A324"	5-[N-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A325"	5-[N-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N-metil-aminocarbonil]-3-(3-metil-butil)-6-hidroxi-1H-indazol
"A326"	5-{N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-amino-carbonil}-3-butil-6-hidroxi-1H-indazol

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

- 5 2. Medicamentos que contienen por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, así como dado el caso excipientes y adyuvantes.
- 10 3. Uso de compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para la producción de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades tumorales, enfermedades virales, inmunosupresión en trasplantes, enfermedades mediadas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades relacionadas con angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes; isquemia, enfermedades fibrogenéticas, para el incremento de la regeneración del nervio, para la inhibición del crecimiento del cáncer, células tumorales y metástasis de tumor, para la protección de células normales contra la toxicidad causada por la quimioterapia, para el tratamiento de enfermedades donde el plegamiento erróneo de las proteínas o la agregación es un factor principal.
- 15 4. Uso según la reivindicación 3, donde las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomas, rhabdomiomas, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinomas, carcinoma de médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células de riñón, hepatoma, carcinoma del ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de la vejiga, carcinoma del epitelio, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenströms y enfermedad de cadenas pesadas.
- 20 5. Uso según la reivindicación 3, donde los patógenos viales de las enfermedades virales son elegidos de entre el grupo consistente en hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, gripales, varicela, adenovirus, herpes-simplex tipo I (HSV-1), herpes simplex tipo II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de papiloma, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, virus Coxsackie, virus de paperas, virus de sarampión, virus de rubéola, virus de polio, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).
- 30 6. Uso según la reivindicación 3, donde las enfermedades mediadas por inflamación son artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad inflamatoria de intestino.
- 35 7. Uso según la reivindicación 3, donde las enfermedades relacionadas con angiogénesis son retinopatía diabética, hemangioma, endometriosis y angiogénesis tumoral.
8. Uso según la reivindicación 3, donde las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.



9. Uso según la reivindicación 3, donde las enfermedades en las cuales el plegamiento erróneo de las proteínas o la agregación es un factor principal, son tembladera, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Huntington o Alzheimer.

5 10. Medicamentos que contienen por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y por lo menos otro principio activo de medicamento.

11. Set consistente en empaques separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro principio activo de medicamento.