

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 054**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07107760 .6**
96 Fecha de presentación: **19.09.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1820503**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

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

30 Prioridad:
26.09.2001 US 962162

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.05.2012

73 Titular/es:
Pfizer Italia S.r.l.
Strada Statale 156 Km. 50
04010 Latina , IT

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

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 054 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 aminoindazol activos como inhibidores de quinasas, procedimientos para su preparación, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

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

10 Un fallo en las proteína quinasas (PK) es la característica de numerosas enfermedades. Una parte importante de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. Unas actividades potenciadas de las PK también están implicadas en muchas enfermedades no malignas, tales como la hiperplasia de próstata benigna, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis glomerulonefritis, y la estenosis y reestenosis postquirúrgica.

15 Las PK también están implicadas en trastornos inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también desempeñan un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

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

Un objeto de la invención es proporcionar compuestos que son útiles en terapia como agentes contra una multitud de enfermedades provocadas y/o asociadas con una actividad desregulada de proteína quinasas.

20 Otro objeto es proporcionar compuestos que están dotados de múltiples actividades inhibitoras de proteína quinasas.

25 Los presentes inventores ahora han descubierto que algunos derivados de 3-aminoindazol, en lo sucesivo denominados de forma abreviada indazoles o derivados de indazol, están dotados de múltiples actividades inhibitoras de proteína quinasas y, por tanto, son útiles en terapia para el tratamiento de enfermedades asociadas con proteína quinasas desreguladas.

30 De forma más específica, los indazoles de esta invención son útiles para el tratamiento de una diversidad de cánceres que incluyen, pero no se limitan a carcinoma, tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células pilosas, y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.

40 Debido al papel crucial de las PK en la regulación de la proliferación celular, estos indazoles también son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos proliferativos celulares tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis, y estenosis y reestenosis postquirúrgica.

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

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

Los compuestos de esta invención pueden ser útiles para inhibir la angiogénesis y la metástasis tumoral.

50 Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina (cdk) y también como inhibidores de otras proteína quinasas tales como, por ejemplo, la proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, quinasa Weel, Src, Ab1, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, y por

tanto son eficaces para el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteína quinasas.

Varios indazoles y aminoindazoles son conocidos en la técnica como intermedios sintéticos o químicos, como estabilizantes de polímeros, como agentes terapéuticos, e incluso como inhibidores de proteína quinasas.

5 Como ejemplo, algunos alquilaminoindazoles se describen en el documento US 28939 (nueva concesión del documento US 3.133.081) de Smithkline Co., como dotados de actividad analgésica y relajante muscular; entre ellos se encuentran 3-metilamino-5-trifluorometilindazol y 3-dietilamino-5-trifluorometilindazol.

Se describen derivados de N,N'-urea cíclicos que portan grupos 3-aminoindazol en Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8(7), 715-720, como inhibidores de la proteasa del VIH.

10 Se describen derivados de diarilurea útiles para el tratamiento de enfermedades distintas del cáncer como inhibidores de p38 quinasa en el documento WO 99/32111 de Bayer Co.; entre esos compuestos, un ejemplo específico en el documento es la N-[4-[(piridil-4-il)oxil]fenil]-N'-[6-cloro(indazol-3-il)]urea.

Se describen derivados de imidazopiridina también sustituidos con restos arilo, por ejemplo, con indazolilaminocarbonilfenilo, como antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF) en el documento WO 91/17162 de Pfizer Ltd.

15 Se describen compuestos de indazol también sustituidos en la posición 3 con grupos distintos de amino o sus derivados en el documento WO 01/02369 de Agouron Pharmaceuticals Inc., como poseedores de actividad inhibidora de proteína quinasas.

20 Se describen mercaptocianoacrilolilamino- o alquiltiocianoacrilolilaminoheterociclos, en los que el resto arilo también comprende grupos indazol, como inhibidores de la aspartil proteasa del VIH en el documento WO 99/65870 de Vertex Pharmaceuticals Inc.

25 Se conocen algunos otros derivados de indazol específicos como agentes terapéuticos: en particular se describen 3-[3-(morfolin-4-il)propionilamino]indazol, 3-(N,N-dietilamino)propilamino-5-metoxiindazol, 3-[(3-metil)morfolin-4-il]-propilamino-5-metoxiindazol, 3-(N,N-dietilamino)propilamino-5-metilindazol, y 3-[(3-metil)morfolin-4-il]propilamino-5-metilindazol como poseedores de actividad analgésica y antiinflamatoria [véanse los documentos US 4.751.302, y JP-A-60061569 de Asahi Chemical Industry]; se describe el 3-[(2-hidroxifenil)carbonilamino]indazol como agente antimicrobiano [véase, Pharmazie (1990), 45(6), 441-442].

Varios otros indazoles, principalmente descritos como intermedios químicos o con otros objetivos distintos a un objetivo terapéutico, por ejemplo, estabilizantes de polímeros, agentes blanqueantes, tintes y similares, son conocidos en la técnica.

30 Entre estos se encuentran: 3-(etoxicarbonilamino)indazol [véase, Chemical Abstracts, 92(1980):215400]; 3-acetilaminoindazol y 3-benzoilaminoindazol [véase, J. Org. Chem. (1996), 61(24), 8397-8401]; 3-butirilaminoindazol, 3-[(4-clorofenil)carbonilamino]indazol, 3-[(4-metilfenil)carbonilamino]indazol y 3-[(3,3-difenil)propionilamino]indazol [véase, Acta Chim. Hung. (1990), 127(6), 795-802]; 3-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonilamino]indazol [véase, J. Heterocycl. Chem. (1974), 11(4), 623-626]; 3-[(4-nitrofenil)carbonilamino]indazol y 3-(fenilacetilamino)indazol [véase, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1 (1982), (3), 759-766]; 3-[(2-aminofenil)carbonilamino]indazol y 3-[(2-nitrofenil)carbonilamino]indazol [Heterocycles (1996), 43(11), 2385-2396]; 3-[(4-cloro-2-nitrofenil)carbonilamino]indazol, 3-[(2-amino-4-clorofenil)carbonilamino]indazol, 3-[(2-amino-5-clorofenil)carbonilamino]indazol y 3-[(3-cloro-6-nitrofenil)carbonilamino]indazol [véase, Arch. Pharm. (1999), 332 (9), 317-320]; 3-(acetilamino)-5-aminoindazol [véase el documento US 3.316.207 de Farbwerke Hoechst A.G.]; 3-dimetilamino-5-trifluorometilindazol [véase el documento DE-A-2458965 de Bayer A.G.]; 3-fenilamino-6-metilindazol, 3-fenilamino-, 3-(4-cloro)fenilamino-, 3-(4-metil)fenilamino-, 3-(3-metil)fenilamino- y 3-(4-aminosulfonil)fenilamino-5-metilindazol [véase, Chemical Abstracts, 78 (1973):136158]; 3-[(1-hidroxi-2-metil)-2-propil]amino-6,7-dimetoxiindazol [véase el documento US 4.864.032 de Ortho Pharmaceutical Co.].

45 Además, se describen el 3-ftalimidindazol y el 4-cloro-3-ftalimidindazol como intermedios sintéticos para la preparación de productos farmacéuticos con actividad analgésica y antiinflamatoria en el documento US 4.751.302 de Asahi Chemical Industry Co.

Se describen sulfonilaminoindazoles y, más en concreto, alquiloifenilsulfonilaminoindazoles de cadena larga como compuestos formadores de tinte de cian en el documento JP-A-08022109 de Heisei.

50 También son descritas clases generales de compuestos de pirazol útiles como inhibidores de proteína quinasas por Vertex Pharmaceuticals Inc. en una diversidad de solicitudes de patentes, tales como WO 02/62789, WO 02/59112, WO 02/59111, WO 02/57259, WO 02/50066, WO 02/50065, WO 02/22608, WO 02/22607, WO 02/22606, WO

02/22605, WO 02/22604, WO 02/22603, y WO 02/22601.

La presente invención proporciona un derivado de aminoindazol según se describe en la reivindicación 1, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona:

- 5 - Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un derivado de aminoindazol de la presente invención y, al menos, un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- La anterior composición farmacéutica que también comprende uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para un uso simultáneo, por separado o secuencial en una terapia anticáncer.
- 10 - Un producto o kit que comprende un derivado de aminoindazol de la presente invención, o una composición farmacéutica de éste según se definió anteriormente, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para un uso simultáneo, por separado o secuencial en una terapia anticáncer.
- Un derivado de aminoindazol de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.
- 15 - Un uso de un derivado de aminoindazol de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades provocadas y/o asociadas con una actividad alterada de proteína quinasas.
- El anterior uso para tratar tumores.

20 En una realización preferida del uso descrito anteriormente, la enfermedad provocada y/o asociada con una actividad alterada de proteína quinasas se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos celulares, enfermedad de Alzheimer, infecciones víricas, enfermedades autoinmunitarias, y trastornos neurodegenerativos. Los tipos específicos de cánceres que pueden tratarse incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico o mielocítico, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.

25 En otra realización preferida del uso descrito anteriormente, el trastorno proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia de próstata benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis, y estenosis y reestenosis postquirúrgica. Además, el uso de la presente invención también proporciona inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral.

30 Los compuestos objeto de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos y, por tanto, pueden existir como mezclas racémicas o como isómeros ópticos individuales. Por consiguiente, todos los posibles isómeros y sus mezclas, así como cualquier uso terapéutico de éstos, también están dentro del alcance de la presente invención.

35 En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, la expresión alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado pretende indicar un grupo tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

La expresión alqueno o alquino C₂-C₆ lineal o ramificado pretende indicar una cadena hidrocarbonada insaturada que tiene un doble o triple enlace tal como, por ejemplo, vinilo, etinilo, 1-propenilo, alilo, 1- o 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo y similares.

40 La expresión cicloalquilo C₃-C₆ pretende indicar un grupo tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término arilo indica un hidrocarburo mono-, bi- o policíclico, de anillo o anillos carbocíclicos o heterocíclicos, de 1 a 4 restos del anillo, condensados o enlazados entre sí por enlaces sencillos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclicos o heterocíclicos es aromático.

45 Los ejemplos no limitantes de grupos arilo son, por ejemplo, fenilo, indanilo, bifenilo, α - o β -naftilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantraceno, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, imidazopiridilo, 1,2-metilendioxfenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirrolifenilo, furilo, fenilfurilo, benzotetrahidrofurano, oxazolilo,

isoxazolilo, pirazolilo, cromenilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, tetrazolilo, tetrazolifenilo, pirrolidiniltetrazolilo, isoindolinifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,6-difenilpiridilo, quinoxalinilo, pirazinilo, fenilquinolinilo, benzofurazanilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, y similares. La expresión heterociclilo de 5 o 6 miembros, que por tanto incluye grupos heterocíclicos aromáticos también denominados grupos arilo, también pretende incluir un carbociclo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por 1 a 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre.

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

Según los anteriores significados proporcionados para R₁, R', y R'', cualquiera de los anteriores grupos puede estar opcionalmente sustituido además en cualquiera de las posiciones libres con uno o más grupos, por ejemplo, 1 a 6 grupos, seleccionados de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), carboxi, ciano, alquilo, alquilo perfluorado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, grupos amino y sus derivados tales como, por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido, o arilureido; grupos carbonilamino y sus derivados tales como, por ejemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino; grupos hidroxilo y sus derivados tales como, por ejemplo, alcoxi, ariloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, o alquilidenaminoxido; grupos carbonilo y sus derivados tales como, por ejemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados azufrados tales como, por ejemplo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinito, arilsulfinito, arilsulfoniloxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, o dialquilaminosulfonilo.

A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los anteriores grupos puede estar sustituido además con uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

Entre estos últimos grupos, y a menos que se indique lo contrario en la presente descripción, la expresión átomo de halógeno pretende incluir un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo.

La expresión alquilo perfluorado pretende incluir un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado según se describió anteriormente, en el que más de un átomo de hidrógeno está reemplazado por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos alquilo perfluorados son, por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo, y similares.

Como resultado de todo lo anterior, será evidente para los expertos en la técnica que cualquier grupo cuyo nombre se ha identificado como un nombre compuesto tal como, por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterocicilalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, arilalcoxi, heterociciloxi, heterocicilalcoxi, alquilcarboniloxi, y similares, debe interpretarse de modo convencional a partir de las partes de las que deriva.

Como ejemplo, el término heterocicilalquilo significa un grupo alquilo que está sustituido con un grupo heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

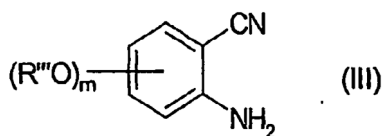
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son las sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metansulfónico, isetiónico y salicílico, así como las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, metales alcalinos o alcalinotérreos, en especial hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, o piperidina.

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables se indican en la sección experimental.

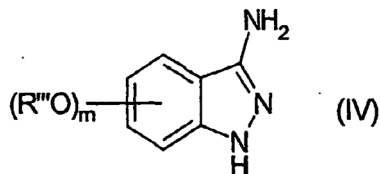
5 En el procedimiento para preparar los derivados de aminoindazol de la presente invención descrita a continuación, R se selecciona del grupo que consiste en -NHR', -NR'R'', -NHCOR', -NHCONHR', -NHCONR'R'', -NHSO₂R' o -NHCOOR', en los que R' y R'' son cada uno independientemente un grupo, opcionalmente con otra sustitución, seleccionado de alquilo C₁-C₆, alquenilo o alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil(alquilo C₁-C₆), arilo, aril(alquilo C₁-C₆), heterociclilo o heterocicliil(alquilo C₁-C₆) de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cualquier R₁, si está presente, representa un grupo, opcionalmente con otra sustitución, tal como se indicó anteriormente para R' o R''; tal como están presentes en el compuesto de la presente invención que se va a preparar.

10 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante el procedimiento que comprende:

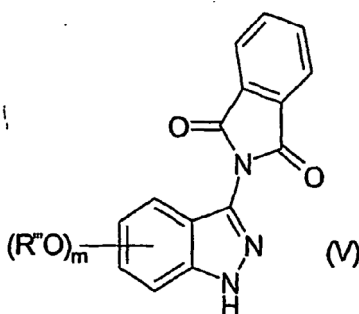
a) hacer reaccionar bajo condiciones ácidas un derivado de 2-aminobenzonitrilo de fórmula (III)



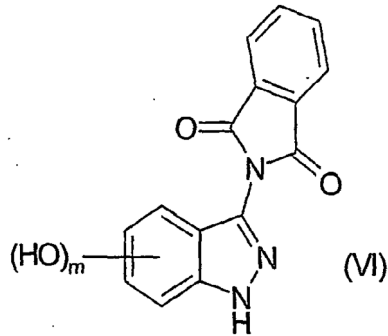
en la que m es como se definió anteriormente y, si está presente, R''' es un grupo metilo o bencilo; con nitrito de sodio en presencia de cloruro estannoso, para obtener un compuesto de fórmula (IV)



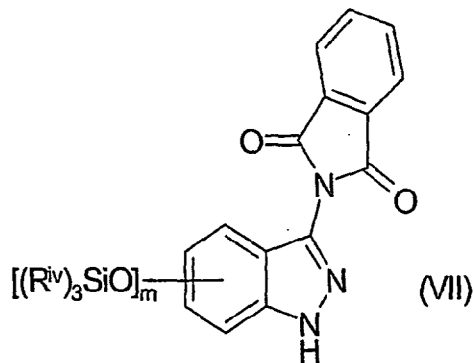
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con anhídrido ftálico para obtener un compuesto de fórmula (V)



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

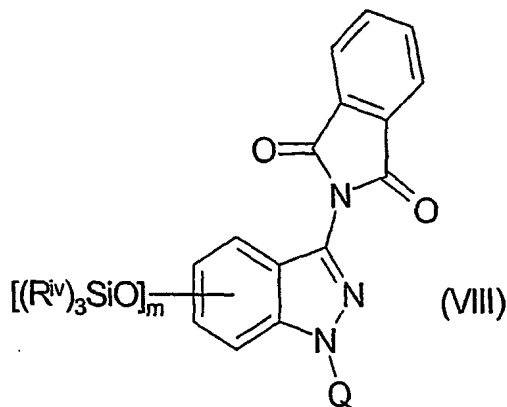


d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un agente sililante adecuado $(R^{IV})_3SiZ$, en el que cada R^{IV} es



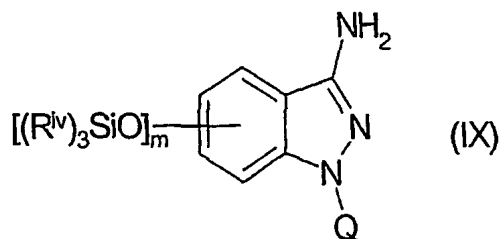
igual o diferente y es un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, y Z es un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (VII)

5 e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un agente protector de nitrógeno de indazol adecuado o, como alternativa, unirlo a un soporte de resina polimérica adecuada para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



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

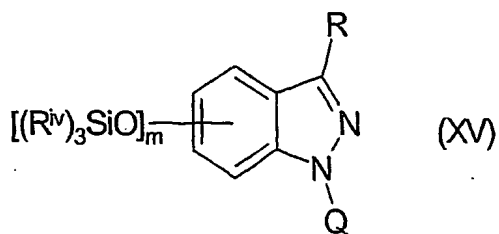
f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con hidrazina monohidrato para obtener el compuesto de fórmula (IX)



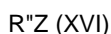
y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) según cualquiera de las siguientes etapas g.1) o g.2);

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

5



en la que R es un grupo -NHR', -NHCOR', -NHCONHR', -NH₂SO₂R' o -NHCOOR' y, si se desea, hacer reaccionar los compuestos que cuyo R es un grupo -NHR' o -NHCONHR' con un compuesto de fórmula



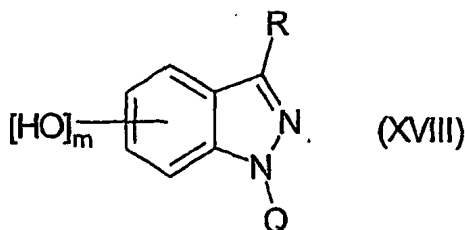
5 en la que R'' y Z son como se definió anteriormente, para obtener los compuestos de fórmula (XV), en la que R es un grupo -NR'R'' o -NHCONR'R'';

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

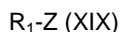


en la que R' y R'' son como se definió anteriormente, en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XV), en la que R es un grupo -NHCONR'R'';

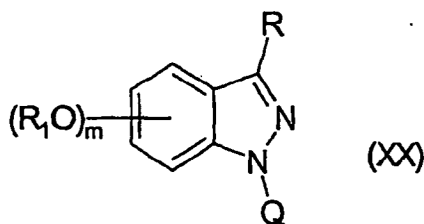
10 h) hacer reaccionar cualquiera de los anteriores compuestos de fórmula (XV) con fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el compuesto de fórmula (XVIII)



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



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



j) desproteger el compuesto de fórmula (XX) o, como alternativa, escindir la resina polimérica para obtener el compuesto de la presente invención deseado y, cuando se desee, convertirlo en otro compuesto de la presente invención y/o en su sal farmacéuticamente aceptable.

20 Como resultado de todo lo anterior, será evidente para los expertos en la técnica que si un compuesto de la presente invención, preparado según el anterior procedimiento, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en isómeros individuales del compuesto de la presente invención, realizado según técnicas convencionales, sigue estando dentro del alcance de la presente invención.

De forma similar, la conversión en el compuesto libre a partir de su correspondiente sal, según técnicas muy conocidas en la técnica, sigue estando dentro del alcance de la invención.

Según la etapa a) del procedimiento, un compuesto de fórmula (III), preferiblemente 2-amino-4-metoxibenzonitrilo o 2-amino-5-benciloxibenzonitrilo, se hace reaccionar con nitrito de sodio. La sal de diazonio se reduce en presencia de cloruro estannoso bajo condiciones ácidas, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

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

La reacción puede realizarse añadiendo el nitrito de sodio a una disolución del compuesto de fórmula (III) en ácido clorhídrico concentrado, mientras se mantiene la agitación durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a 3 horas.

10 Después la suspensión puede trasladarse gota a gota a una disolución de cloruro estannoso en ácido clorhídrico concentrado y enfriarse hasta aproximadamente 0 °C, mientras se mantiene la agitación durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas.

Según la etapa b) del procedimiento, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con anhídrido ftálico según procedimientos convencionales para preparar derivados de ftalimido.

15 La reacción puede realizarse en una diversidad de disolventes, incluyendo cloroformo, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida y similares, preferiblemente con acetonitrilo. A este respecto, el anhídrido ftálico se añadió a una disolución del compuesto de fórmula (V). La temperatura entonces se lleva a un valor adecuado, por ejemplo de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a 80 °C. La agitación se realiza durante un tiempo adecuado que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas.

20 Según la etapa c) del procedimiento, el compuesto de fórmula (V) se convierte en el correspondiente derivado de hidroxilo a través de una reacción con un agente de ruptura de éter adecuado tal como, por ejemplo, sal hidrocioruro de piridinio, yodotrimetilsilano, o tribromuro de boro. La reacción puede realizarse en cloruro de piridinio puro o, con los otros reactivos, en diclorometano o cloroformo. Preferiblemente, se emplea cloruro de piridinio puro.

A este respecto, la mezcla de cloruro de piridinio y el compuesto de fórmula (V) se lleva a una temperatura adecuada de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 200 °C, mientras que la agitación se lleva a cabo durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas.

25 Según la etapa d) del procedimiento, el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un derivado de sililo, preferiblemente cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCI), para producir el correspondiente derivado de silil éter. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o, más preferiblemente, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

30 A este respecto, se añade cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCI) a una disolución del compuesto de fórmula (VI). La reacción puede realizarse en una diversidad de disolventes, tales como diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida y similares, prefiriéndose el diclorometano. La temperatura puede variar de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C mientras se mantiene la agitación durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a 4 horas.

35 Según la etapa e) del procedimiento, el derivado de indazol de fórmula (VII) obtenido de esta manera se protege en el átomo de nitrógeno del indazol o, como alternativa, se une a un soporte de resina polimérica adecuada.

La reacción de protección puede realizarse según procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, por ejemplo utilizando grupos protectores de nitrógeno adecuados tales como, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo (BOC).

40 En esta misma posición, como alternativa, el indazol de fórmula (VII) puede anclarse de modo conveniente a un soporte polimérico inerte tal como, por ejemplo, una resina de cloruro de 2-clorotriilo, una resina de cloruro de tritilo, resina de carbonato de p-nitrofenilo de Wang, o bromo-4-metoxifenilmetilpoliestireno, siendo todos estos conocidos en la técnica.

45 Evidentemente, esta misma opción es particularmente ventajosa para preparar los compuestos de fórmula (I) bajo condiciones de síntesis en fase sólida (SPS), que se adoptan generalmente cuando se preparan bancos de compuestos según técnicas de química combinatoria, por ejemplo como se indica a continuación.

La reacción con la resina se realiza en presencia de un ligero exceso de una base adecuada, por ejemplo una amina, tal como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, y similares.

Preferiblemente, la reacción se realiza en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

La reacción puede realizarse añadiendo a una suspensión de la resina la base y el compuesto de fórmula (VII), y agitando a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante un tiempo adecuado, por ejemplo hasta 24 horas.

5 Según la etapa f) del procedimiento, el derivado de fórmula (VIII) se trata con hidrazina monohidrato para escindir el grupo ftalimido.

La reacción se realiza preferiblemente utilizando un gran exceso, por ejemplo de hasta 10 equivalentes, de hidrazina hidrato o monohidrato, en presencia de disolventes adecuados tales como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, alcoholes inferiores y sus mezclas.

Los disolventes preferidos son diclorometano, etanol y sus mezclas.

10 La reacción puede realizarse añadiendo hidrazina a una disolución del compuesto de fórmula (VIII) y agitando durante un tiempo suficiente a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 45 °C. Preferiblemente, la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante aproximadamente 40 °C a aproximadamente 16 horas.

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

20 Generalmente, el compuesto de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (X) para obtener el correspondiente derivado de -NHR', en el que R' es como se definió anteriormente; un compuesto de fórmula (XI) para obtener el correspondiente derivado de acilo -NHCOR'; un compuesto de fórmula (XII) para obtener el correspondiente derivado de ureido -NHCONHR'; un compuesto de fórmula (XIII) para obtener el correspondiente derivado de -NHSO₂R'; un compuesto de fórmula (XIV) para obtener el correspondiente derivado de -NHCOOR'. Como alternativa, el compuesto de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula R'R''NH (XVII), en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo para obtener el correspondiente derivado de ureido -NHCONR'R''.

25 Cualquiera de las anteriores reacciones se realiza según procedimientos convencionales normalmente utilizados para la preparación de derivados de amino funcionalizados, comenzando a partir de la correspondiente amina.

Preferiblemente, dentro de los compuestos de fórmula (X), Z representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo yodo, bromo, o ácido borónico; dentro de los compuestos de fórmula (XI), (XIII) o (XIV), Z representa un átomo de halógeno e, incluso más preferiblemente, un átomo de cloro.

30 Además de lo anterior, será evidente para los expertos en la técnica que, cuando se desee, cualquiera de los anteriores compuestos de fórmula (XV) preparados de esta manera y en la que R representa un grupo -NHR' o -NHCONHR', puede convertirse después en el correspondiente derivado cuyo R es un grupo -NR'R'' o -NHCONR'R'', respectivamente.

35 Además, estas reacciones se realizan según procedimientos convencionales haciendo reaccionar el compuesto intermedio apropiado de fórmula (XV) con un derivado adecuado de fórmula (XVI).

40 A este respecto, el compuesto de fórmula (IX) se disuelve en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o similares, y se añade una base adecuada, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio o similares. Entonces se añade el compuesto de fórmula general (XI), (XIII) o (XIV), y la mezcla se agita durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C. Cuando se emplea un isocianato de fórmula general (XII), las condiciones de reacción son las mismas que anteriormente, excepto que puede que la base no sea necesaria. En todas estas reacciones, puede utilizarse opcionalmente un catalizador adecuado, tal como dimetilaminopiridina.

45 Pueden aplicarse procedimientos sustancialmente análogos cuando el compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (X) para producir el correspondiente derivado de amino funcionalizado de fórmula (XIV), según procedimientos muy conocidos.

Como ejemplo, el compuesto de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con un derivado de fórmula (X), en la que Z es halógeno, por ejemplo yodo o bromo, y R' es un grupo arilalquilo tal como, por ejemplo, un grupo bencilo, mediante un tratamiento según procedimientos convencionales.

5 Por otra parte, el compuesto de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con un derivado de fórmula (X), en la que Z es un átomo de bromo, y R' es un grupo arilo, en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tris(dibencilidena)acetato de paladio, acetato de paladio, o 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno dicloropaladio, añadiendo una base adecuada, por ejemplo terc-butóxido de potasio, carbonato de cesio o similares, y un ligando de paladio tal como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*n*-butilfosfina, tri-*t*-butilfosfina y similares, para obtener el correspondiente derivado de fórmula (XV).

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

15 Según la etapa h) del procedimiento, el compuesto de fórmula (XV) entonces se hace reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el correspondiente derivado de hidroxilo de fórmula (XVIII). El compuesto (XV) puede así suspenderse en un disolvente anhidro, tal como dioxano, tetrahydrofurano o similares, y se añade la disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en el disolvente adecuado. La disolución se agita durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 16 horas, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C.

El producto de fórmula (XVIII) obtenido de esta manera puede hacerse reaccionar después según la etapa i) del procedimiento, con un derivado adecuado de fórmula (XIX).

20 Más en concreto, la reacción con un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es un átomo de halógeno, tal como bromo o cloro, o un grupo saliente adecuado, se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina o, más preferiblemente, carbonato de cesio, para obtener el correspondiente derivado de éter de fórmula (XX).

A este respecto, el compuesto de fórmula (XVIII) se suspende en un disolvente adecuado, tal como dimetilacetamida, tetrahydrofurano, dioxano o, más preferiblemente, dimetilformamida, y se añade la base.

25 La mezcla se agita durante aproximadamente 5 horas a aproximadamente 36 horas a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

Como alternativa, estos mismos compuestos de fórmula (XX) pueden obtenerse haciendo reaccionar el derivado de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX), en la que Z es hidroxilo, bajo condiciones operativas de Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.

30 A este respecto, la trifenilfosfina, el azodicarboxilato de diisopropilo y el compuesto de fórmula general (XIX) se disuelven en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, dioxano o similares, y la disolución se traslada a la mezcla del compuesto de fórmula (XVIII) disuelto en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, dioxano o similares, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La mezcla se agita durante un tiempo que varía de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas, a una temperatura que varía de 0 °C a 20 °C.

40 Por último, según la etapa j) del procedimiento, el compuesto de fórmula (XX) se desprotege en el átomo de nitrógeno del indazol mediante un tratamiento, según procedimientos convencionales, en condiciones ácidas. El compuesto de fórmula (XX) se suspende en un disolvente adecuado, tal como alcohol metílico, alcohol etílico o similares, y se añade una disolución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se agita durante un tiempo suficiente de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 15 horas a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C, preferiblemente a aproximadamente 20 °C. Como alternativa, este mismo compuesto intermedio de fórmula (XX) se escinde de la resina de soporte.

45 La escisión de la resina puede realizarse, por ejemplo, en presencia de ácido trifluoroacético para producir el compuesto deseado. La resina se suspende en una disolución del 5-95% de ácido trifluoroacético en diclorometano, y la mezcla se agita a aproximadamente 20 °C durante un tiempo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas. Los compuestos de fórmula (XVIII) obtenidos de esta manera entonces se hacen reaccionar con un derivado de fórmula (XIX) según la etapa (i) del procedimiento, para obtener los compuestos de fórmula (XX), en la que R es un grupo ftalimido.

50 Los anteriores compuestos de fórmula (XX) entonces se hacen reaccionar con hidrazina monohidrato, según la etapa (f) del procedimiento, para obtener los compuestos de fórmula (XX), en la que R es -NH₂.

Por último, los anteriores compuestos de fórmula (XX) después se hacen reaccionar con un derivado adecuado de fórmula (XIII), según la etapa g.1) del proceso, para obtener los correspondientes derivados de sulfonamido de

fórmula (XX), en la que R representa el grupo $\text{-NHSO}_2\text{R}'$ dado, que después se desprotegen o se escinden de la resina según la etapa (j) del procedimiento.

5 Cuando se preparan los compuestos de la presente invención según cualquier variante del procedimiento, de los cuales se pretende que todos estén dentro del alcance de la presente invención, deben protegerse de forma adecuada según técnicas convencionales a los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida, de los reactivos o de sus intermedios, que podrían producir reacciones secundarias no deseadas. De forma similar, la conversión de éstos últimos en los compuestos desprotegidos libres puede realizarse según procedimientos conocidos.

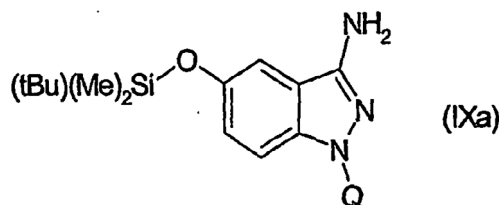
10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención o, como alternativa, los compuestos libres obtenidos a partir de sus sales, pueden todos obtenerse según procedimientos convencionales.

15 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse con facilidad según procedimientos conocidos. Como ejemplo, el 2-amino-4-metoxibenzonitrilo puede prepararse mediante un tratamiento según se describe en el documento EP-A-257583 a nombre de Shionogi & Co.; el 2-amino-5-benciloxibenzonitrilo puede prepararse como se describe en J. Heterocycl. Chem. (1972), 9(4), 759-773. Si no están disponibles en el mercado per se, todos los compuestos de fórmula (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XVI), (XVII) y (XIX) son conocidos o se preparan con facilidad según procedimientos muy conocidos. De manera similar, cualquier reactivo del presente procedimiento que comprenda el derivado de sililo $(\text{R}^{\text{iv}})_3\text{SiZ}$, así como la resina polimérica, están disponibles en el mercado o pueden prepararse con facilidad a partir de fuentes disponibles en el mercado.

20 Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención se preparan de modo conveniente según técnicas de química combinatoria muy conocidas en la técnica, realizando las reacciones mencionadas anteriormente entre los diversos intermedios de una manera en serie y trabajando bajo condiciones SPS.

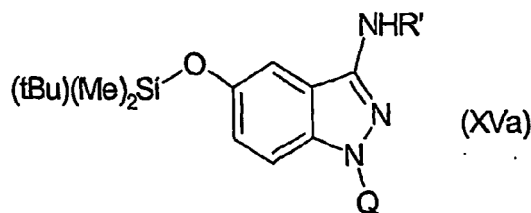
Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria como en el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXa)

25 con cada uno de los compuestos de fórmula (X), tal como se indican en la tabla I, para obtener una pluralidad de



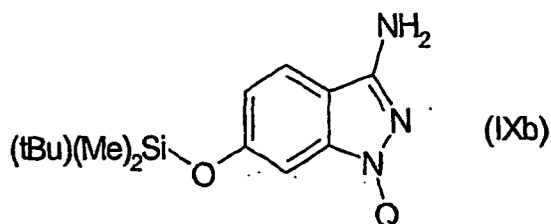
compuestos de fórmula (XVa)

y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVa) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la



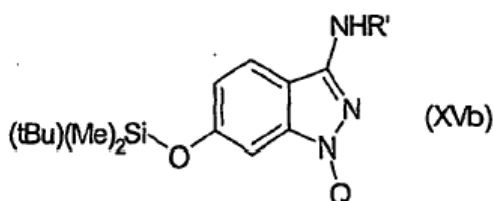
etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

30 Además, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria según el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXb)



con cada uno de los compuestos de fórmula (X), tal como se indican en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVb)

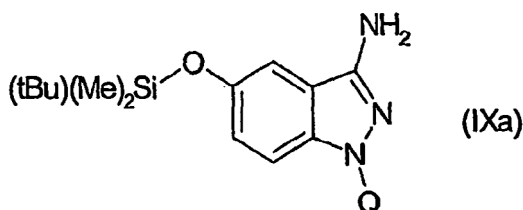
y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVb) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la



5 etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

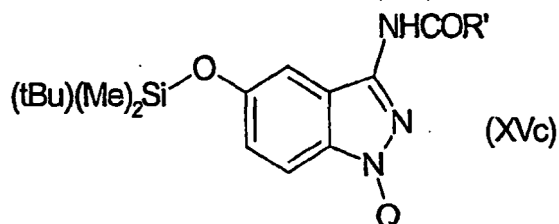
Además, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria según el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXa)

con cada uno de los compuestos de fórmula (XI), tal como se indican en la tabla IV, para obtener una pluralidad de



10 compuestos de fórmula (XVc)

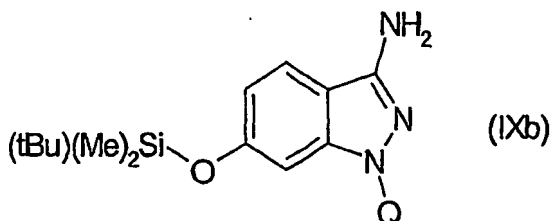
y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVc) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la



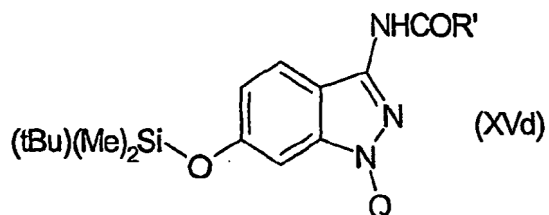
etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

15 Además, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria según el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXb)

con cada uno de los compuestos de fórmula (XI), tal como se indican en la tabla IV, para obtener una pluralidad de

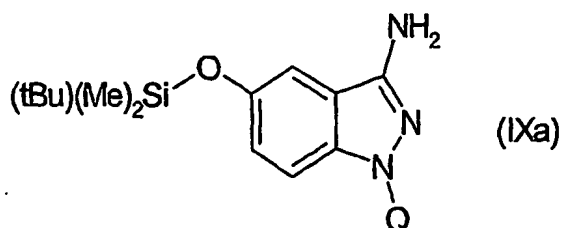


compuestos de fórmula (XVd)

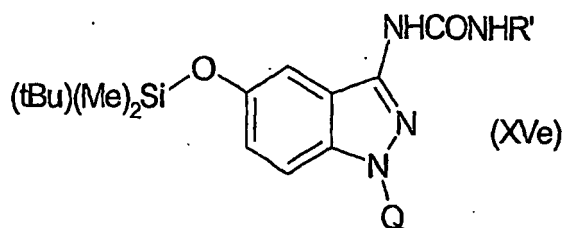


y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVd) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

- 5 Además, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria según el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXa)



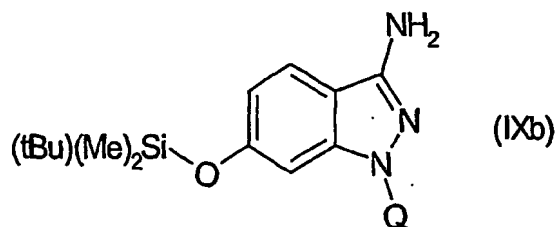
con cada uno de los compuestos de fórmula (XII), tal como se indican en la tabla V, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVe)



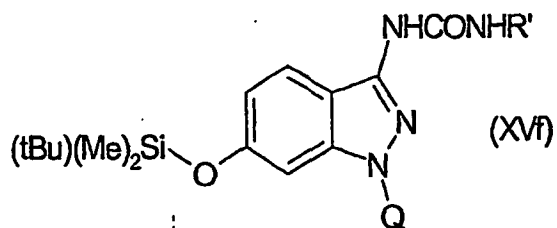
- 10 y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVe) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

Además, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria según el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXb)

15

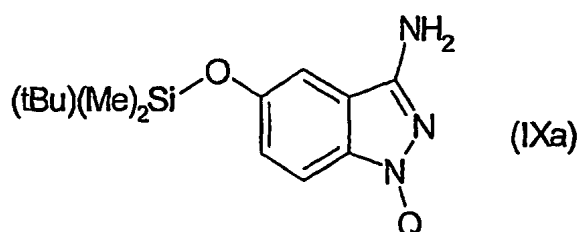


con cada uno de los compuestos de fórmula (XII), tal como se indican en la tabla V, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVf)

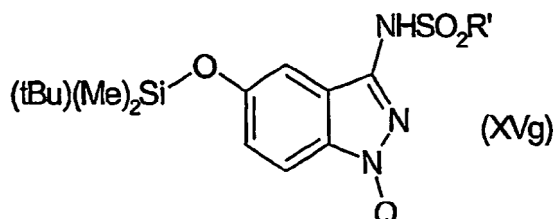


y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVf) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

- 5 Además, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria según el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXa)

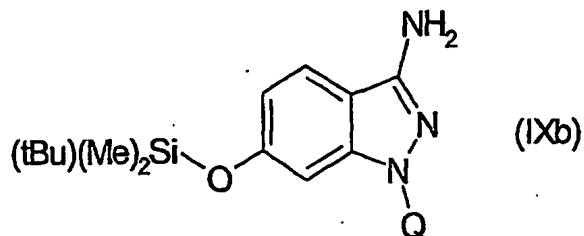


con cada uno de los compuestos de fórmula (XIII), tal como se indican en la tabla VI, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVg)

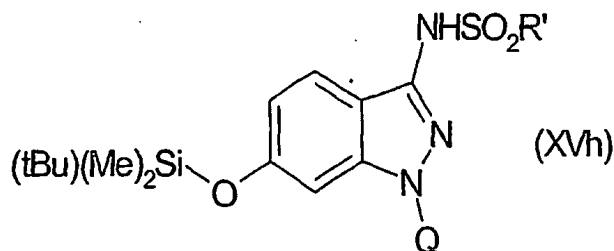


- 10 y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVg) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

Además, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una técnica de química combinatoria según el anterior procedimiento, haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IXb)



- 15 con cada uno de los compuestos de fórmula (XIII), tal como se indican en la tabla VI, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (XVh)



y después hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (XVh) con fluoruro de tetrabutilamonio, como en la etapa h) del procedimiento, y después con cada uno de los derivados de fórmula (XIX), tal como se indican en las tablas II o III, y después intervenir según la etapa j) del procedimiento.

Tabla I

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

5

Tabla II

Compuestos de fórmula R ₁ -Z (XIX), en la que Z es bromo	
1.	2-bromo-2-fenilacetofenona
2.	bromuro de bencilo
3.	bromuro de 2-metilbencilo
4.	alfa-bromo-m-xileno
5.	2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona
6.	bromuro de 4-metoxifenacilo
7.	2-bromo-4'-fenilacetofenona
8.	1-bromopinacolona
9.	bromuro de propargilo
10.	1-bromo-3-metil-2-buteno
11.	bromuro de aliilo
12.	bromuro de cinnamilo
13.	bromuro de 2-fluorobencilo

ES 2 380 054 T3

14.	bromuro de 2-fluorobencilo
15.	bromuro de 2,6-difluorobencilo
16.	bromuro de 2-clorobencilo
17.	bromuro de 4-clorofenacilo
18.	bromuro de 2-cianobencilo
19.	bromuro de 4-nitrobencilo
20.	2-bromobutirato de metilo
21.	bromuro de 3,5-difluorobencilo
22.	bromuro de 2,4-bis(trifluorometil)bencilo
23.	2-bromo-n-fenilpropionamida
24.	alfa-bromofenilacetato de metilo
25.	bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo
26.	3-bromociclohexeno
27.	1-bromo-2-fluoroetano
28.	1-bromo-3-fluoropropano
29.	bromuro de 3,4-diclorobencilo
30.	bromuro de 3,4-diclorobencilo
31.	2-(bromometil)antraquinona
32.	bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo
33.	bromuro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo
34.	bromuro de 2,3,6-trifluorobencilo
35.	bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo
36.	bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo
37.	bromuro de 4-(trifluorometil)fenacilo
38.	3-(bromometil)-5-clorobenzo[b]tiofeno
39.	bromuro de 2-(difluorometoxi)bencilo
40.	1-bromo-2-butino
41.	1-bromo-2-pentino
42.	(+/-)-3-bromo-1-fenil-2-pirrolidinona
43.	alfa-bromo-4-(1-pirrolidino)acetofenona
44.	bencil 2-bromoetil éter
45.	bromuro de 3,5-dimetoxibencilo
46.	4-(bromometil)-3,5-dimetilisoxazol

Tabla III

Compuestos de fórmula R₁-Z (XIX), en la que Z es hidroxil	
1.	alcohol 3-metilbencílico
2.	ciclopentanol
3.	alcohol 3-metoxibencílico
4.	metanol
5.	4-fluoro-1-butanol
6.	4-fenil-2-butanol
7.	3-dimetilamino-1-propanol
8.	(2-hidroxietil)ciclopropano
9.	ciclopentanmetanol
10.	alcohol 1,2,3,6-tetrahidrobencílico
11.	2-(3-tienil)etanol
12.	6-metil-2-heptanol
13.	1-metil-2-pirrolidinetanol
14.	2-metil-1-propanol
15.	1-(2-hidroxietil)pirrolidina
16.	5-benciloxi-1-pentanol
17.	1-hexanol
18.	4-metil-5-tiazoletanol
19.	3-butin-1-ol
20.	n-(2-hidroxietil)piperidina
21.	alcohol tetrafurfurílico
22.	4'-(2-hidroxietoxi)acetanilida

Tabla IV

Compuestos de fórmula R'COZ (XI)	
1.	cloruro de benzoílo
2.	cloruro de 1,3-benzodioxol-5-carbonilo
3.	cloruro de 1-naftoílo
4.	cloruro de 2-furoílo
5.	cloruro de 4-dimetilaminobenzoílo
6.	cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo

7.	cloruro de 3,5-diclorobenzoílo
8.	cloruro de benciloxiacetilo
9.	cloruro de 4-terc-butilbenzoílo
10.	cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo
11.	cloruro de 2-fluorobenzoílo
12.	cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo
13.	cloruro de 1-acetilisonipecoílo
14.	cloruro de 2-fenoxipropionilo
15.	cloruro de 4-terc-butilfenoxiacetilo
16.	cloruro de metoxiacetilo
17.	cloruro del ácido hipurílico
18.	cloruro de 4-bromobenzoílo
19.	cloruro de 4-fluorobenzoílo
20.	cloruro de 4-n-butoxibenzoílo
21.	cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzoílo
22.	cloruro de 2-etoxi-1-naftoílo
23.	cloruro de 3-clorotiofen-2-carbonilo
24.	cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-carbonilo
25.	cloruro de 4-etilbenzoílo
26.	cloruro de 2-n-propil-n-valeroílo
27.	cloruro de 3,5-dimetoxibenzoílo
28.	cloruro de (s)-N-tosilfenilalanilo
29.	cloruro de m-anisoílo
30.	cloruro de benzoílo
31.	cloruro de ciclopropancarbonilo
32.	cloruro de fenilacetilo
33.	cloruro de 3-clorobenzoílo
34.	cloruro de 4-metoxifenilacetilo
35.	cloruro de hidrocinnamoílo
36.	cloruro de 4-terc-butilfenoxiacetilo
37.	cloruro de 4-terc-butilfenoxiacetilo
38.	cloruro de 4-metoxifenilacetilo

Tabla V

Compuestos de fórmula R'-NCO (XII)	
1.	isocianato de 3-metoxifenilo
2.	isocianato de p-tolilo
3.	isocianato de 3-clorofenilo
4.	isocianato de 4-bifenililo
5.	isocianato de 4-acetilfenilo
6.	isocianato de benzoílo
7.	isocianato de isopropilo
8.	isocianato de 2,4-dimetilfenilo
9.	isocianato de 2-(difluorometoxi)fenilo
10.	isocianato de 4-fluorobencilo
11.	isocianato de n-butilo
12.	isocianato de 2,3,4-trifluorofenilo
13.	isocianato de 3,5-dimetoxifenilo
14.	isocianato de 2-(metiltio)fenilo
15.	isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo
16.	isocianato de 2-fluorofenilo
17.	etilisocianato de 2-fenilo
18.	isocianato de 4-metoxifenilo
19.	isocianato de 3,4-(metilendioxi)fenilo
20.	isocianato de 3-carbometoxifenilo
21.	isocianato de fenilo
22.	isocianato de bencilo
23.	isocianato de isopropilo

Tabla VI

Compuestos de fórmula R'-SO₂Z (XIII)	
1.	cloruro de 4-isopropilbencensulfonilo
2.	cloruro de 2-tiofensulfonilo
3.	cloruro de 3-(trifluorometil)bencensulfonilo
4.	cloruro de 4-n-propilbencensulfonilo
5.	cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencensulfonilo
6.	cloruro de 2,4-difluorobencensulfonilo

7.	cloruro de 1-butansulfonilo
8.	cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo
9.	cloruro de 3-metoxibencensulfonilo
10.	cloruro de 3,4-diclorobencensulfonilo
11.	cloruro de 3-metilbencensulfonilo
12.	cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo
13.	cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbencensulfonilo
14.	cloruro de 5-(terc-butil)-2-metilfuran-3-carbonilo
15.	cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo
16.	cloruro de 2-naftalensulfonilo
17.	cloruro de 8-quinolinsulfonilo
18.	cloruro de 3,4-difluorobencensulfonilo
19.	cloruro de 4-terc-butilbencensulfonilo
20.	cloruro de 4-clorobencensulfonilo
21.	cloruro de 3-metilbencensulfonilo
22.	cloruro de N-acetilsulfanililo

FARMACOLOGÍA

5 Los compuestos de la presente invención son activos como inhibidores de proteína quinasas y, por tanto, son útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de células tumorales. En terapia, pueden utilizarse para el tratamiento de diversos tumores tales como, por ejemplo, carcinomas, por ejemplo carcinoma mamario, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, tumores de ovario y endometriales, sarcomas, por ejemplo sarcomas de tejido blando y óseo, y malignidades hematológicas tales como, por ejemplo, leucemia.

10 Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares, tales como psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, y estenosis y reestenosis postquirúrgica, y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 La actividad inhibidora de los inhibidores de cdk/ciclina putativos y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó mediante un procedimiento de ensayo basado en el uso de la tecnología de SPA (Amersham Pharmacia Biotech). El ensayo consiste en la transferencia de un resto fosfato marcado con radiactividad por las quinasas hacia un sustrato biotinilado. El producto biotinilado marcado con ³³P resultante se deja que se una a esferas de SPA revestidas con estreptavidina (capacidad de biotina 130 pmol/mg), y se mide la luz emitida en un contador de centelleo.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk2/ciclina A

20 **Reacción de quinasa:** Se añadió 4 µM de sustrato de histona biotinilada in situ H1 (Sigma, n° H-5505), ATP 10 µM (P³³γ-ATP 0,1 microCi), 4,2 ng de complejo de ciclina A/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 µM, que contenía 1 mg de esferas de SPA. Después se trasladó un volumen de 110 µl a un Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato se añadieron 100 µl de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las esferas hacia la parte superior de la placa y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

25

Determinación de IC50:

Los inhibidores se ensayaron a diferentes concentraciones que varían de 0,0015 a 10 μM . Los datos experimentales se analizaron mediante el programa informático GraphPad Prizm utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{abajo} + (\text{arriba-abajo}) / (1 + 10^{-(\log \text{CI50} - x) \cdot \text{pendiente}})$$

5 en la que x es el logaritmo de la concentración del inhibidor, e y es la respuesta; y comienza abajo y avanza hacia arriba con una forma sigmoide.

Cálculos de Ki:

10 **Procedimiento experimental:** La reacción se realizó en un tampón (Tris 10 mM, pH 7,5, MgCl_2 10 mM, BSA 0,2 mg/ml, DTT 7,5 mM) que contenía enzima 3,7 nM, histona y ATP (proporción constante de ATP frío/marcado 1/3000). La reacción se detuvo con EDTA, y el sustrato se capturó sobre una fosfomembrana (placas de 96 pocillos de MultiScreen de Millipore). Después de un lavado a fondo, las placas MultiScreen se leyeron en un Top-Counter. Se midió el control (tiempo cero) para cada concentración de ATP e histona.

15 **Diseño experimental:** Se midieron las velocidades de reacción a cuatro concentraciones diferentes de ATP, sustrato (histona) e inhibidor. Se diseñó una matriz de concentración de 80 puntos alrededor de los respectivos valores de K_m del ATP y sustrato, y de los valores de CI50 del inhibidor (0,3, 1, 3, 9 veces los valores de K_m o CI50). Un experimento de desarrollo en el tiempo preliminar en ausencia de inhibidor y a diferentes concentraciones de ATP y sustrato permite la selección de un único momento de consumación (10 min) en el intervalo lineal de la reacción para el experimento de la determinación de K_i .

20 **Cálculos de los parámetros cinéticos:** Los parámetros cinéticos se calcularon mediante una regresión de mínimos cuadrados no lineal simultánea [Ec. 1] (inhibidor competitivo con respecto a ATP, mecanismo aleatorio) utilizando el conjunto de datos completo (80 puntos):

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

en la que A = [ATP], B = [sustrato], I = [inhibidor], V_m = velocidad máxima, K_a , K_b , K_i son las constantes de disociación del ATP, del sustrato y del inhibidor, respectivamente. α y β son el factor de cooperación entre la unión del sustrato y ATP, y la unión entre el sustrato y el inhibidor, respectivamente.

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

Ensayo de inhibición de la actividad cdk2/ciclina E

30 **Reacción de quinasa:** Se añadió 10 μM de sustrato de histona biotinilada in situ H1 (Sigma, n° H-5505), ATP 30 μM ($\text{P}^{33}\gamma$ -ATP 0,3 microCi), 4 ng de complejo de GST-ciclina E/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 μl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 μM , que contenía 1 mg de esferas de SPA. Después se trasladó un volumen de 110 μl a un Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato se

35 añadieron 100 μl de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las esferas hacia la parte superior de la placa y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50:

Véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk1/ciclina B1

40 **Reacción de quinasa:** Se añadió 4 μM de sustrato de histona biotinilada in situ H1 (Sigma, n° H-5505), ATP 20 μM ($\text{P}^{33}\gamma$ -ATP 0,2 microCi), 3 ng de complejo de ciclina B/CDK1, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 μl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 μM , que contenía 1 mg de esferas de SPA. Después se trasladó un volumen de 110 μl a un Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato se

45

añadieron 100 µl de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las esferas hacia la parte superior de la placa y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50:

Véase anteriormente.

5 **Ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25**

El ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25 se realizó según el siguiente protocolo.

10 **Reacción de quinasa:** Se añadió 10 µM de sustrato de histona biotinilada in situ H1 (Sigma, nº H-5505), ATP 30 µM (P³³γ-ATP 0,3 microCi), 15 ng de complejo de CDK5/p25, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 µM, que contenía 1 mg de esferas de SPA. Después se trasladó un volumen de 110 µl a un Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato se añadieron 100 µl de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las esferas hacia la parte superior de la placa y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

15 **Determinación de IC50:**

Véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk4/ciclina D1

20 **Reacción de quinasa:** Se añadió 0,4 µM µM de sustrato de GST-Rb (769-921) (nº sc-4112 de Santa Cruz), ATP 10 µM (P³³γ-ATP 0,5 microCi), 100 ng de GST-ckd4/GST-ciclina D1 expresado en baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 40 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante 20 µl de EDTA 120 mM.

25 **Captura:** Se trasladaron 60 µl de cada pocillo a una placa MultiScreen para permitir que el sustrato se una al filtro de fosfocelulosa. Las placas entonces se lavaron 3 veces con 150 µl/pocillo de PBS sin Ca⁺⁺/Mg⁺⁺, y se filtraron mediante un sistema de filtración MultiScreen.

Detección: Se dejaron secar los filtros a 37 °C, después se añadieron 100 µl/pocillo de líquido de centelleo y se detectó el fragmento de Rb marcado con ³³P mediante el recuento de la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50:

Véase anteriormente.

30 **Ensayo de inhibición de la actividad MAPK**

35 **Reacción de quinasa:** Se añadió 10 µM de sustrato de MBP biotinilado in situ (Sigma, nº M-1891), ATP 15 µM (P³³γ-ATP 0,15 microCi), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biotechnology, nº 14-173), inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 µM, que contenía 1 mg de esferas de SPA. Después se trasladó un volumen de 110 µl a un Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato se añadieron 100 µl de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las esferas hacia la parte superior de la placa y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50:

40 Véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad PKA

45 **Reacción de quinasa:** Se añadió 10 µM de sustrato de histona biotiniladoa in situ H1 (Sigma, nº H-5505), ATP 10 µM (P³³γ-ATP 0,2 microCi), 0,45 U de PKA (Sigma, nº 2645), inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 90 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 µl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 µM, que contenía 1 mg de esferas de SPA. Después se

trasladó un volumen de 110 μ l a un Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato se añadieron 100 μ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las esferas hacia la parte superior de la placa y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50:

5 Véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad EGFR

Reacción de quinasa: Se añadió 10 μ M de sustrato de MBP biotilado in situ (Sigma, nº M-1891), ATP 2 μ M ($P^{33}\gamma$ -ATP 0,04 microCi), 36 ng de GST-EGFR expresado en células de insecto, inhibidor en un volumen final de 30 μ l de tampón (Hepes 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, $NaVO_3$ 3 μ M + BSA 0,2 mg/ml) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 100 μ l de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 μ M, que contenía 1 mg de esferas de SPA. Después se trasladó un volumen de 110 μ l a un Optiplate. Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato se añadieron 100 μ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las esferas hacia la parte superior de la placa y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

15

Determinación de IC50:

Véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R

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

Reacción de quinasa: Se añadió 10 μ M de sustrato de MBP biotilado in situ (Sigma, nº M-1891), inhibidor 0-20 μ M, ATP 6 μ M, ^{33}P -ATP 1 microCi, y 22,5 ng de GST-IGF1-R (preincubado durante 30 min a temperatura ambiente con ATP frío 60 μ M) en un volumen final de 30 μ l de tampón (HEPES 50 mM, pH 7,9, $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, $NaVO_3$ 3 μ M) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 35 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante 1,00 μ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP 500 μ M, Triton X-100 al 0,1%, y esferas de SPA revestidas con estreptavidina 10 mg/ml. Después de 20 min de incubación se extrajeron 110 μ l de la suspensión y se trasladaron a placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, las placas se leyeron durante 2 min en un lector de radiactividad Top-Count de Packard.

25

Ensayo de inhibición de la actividad Aurora-2

Reacción de quinasa: Se añadió 8 μ M de péptido biotilado (4 repeticiones de LRRWSLG), ATP 10 μ M ($P^{33}\gamma$ -ATP 0,5 uCi), 15 ng de Aurora-2, inhibidor en un volumen final de 30 μ l de tampón (HEPES 50 mM, pH 7,0, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, BSA 0,2 mg/ml, ortovanadato 3 μ M) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo, y el péptido biotilado se capturó añadiendo 100 μ l de una suspensión de esferas. Estratificación: Se añadieron 100 μ l de CsCl 5 M a cada pocillo y se dejó en reposo durante 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

35

Determinación de IC50:

Véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4

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

40 El sustrato de biotina-MCM2 es transfosforilado por el complejo de Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP marcado con γ^{33} -ATP. El sustrato de biotina-MCM2 fosforilado entonces se captura mediante esferas de SPA revestidas con estreptavidina y se evalúa el grado de fosforilación mediante un recuento- β .

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

A cada pocillo de la placa se le añadieron:

45 - 10 μ l de sustrato (MCM2 biotilado, concentración final 6 μ M)

- 10 µl de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final 12,5 nM)

- 10 µl de compuesto de ensayo (12 concentraciones crecientes en el intervalo de nM a µM para generar una curva de dosis-respuesta)

5 - 10 µl de una mezcla de ATP frío (concentración final 10 µM) y ATP radiactivo (proporción molar 1/2500 con ATP frío) que se empleó después para comenzar la reacción, que se realizó a 37 °C

El sustrato, la enzima y el ATP se diluyeron en HEPES 50 mM, pH 7,9, que contenía MgCl₂ 15 mM, DTT 2 mM, NaVO₃ 3 µM, glicerofosfato 2 mM, y BSA 0,2 mg/ml. El disolvente para los compuestos de ensayo también contenía DMSO al 10%.

10 Después de una incubación durante 20 minutos, la reacción se detuvo mediante la adición a cada pocillo de 100 µl de PBS, pH 7,4, que contenía EDTA 50 mM, ATP frío 1 mM, Triton X-100 al 0,1%, y esferas de SPA revestidas con estreptavidina 10 mg/ml.

15 Después de 15 min de incubación a temperatura ambiente para permitir que se produjese la interacción entre MCM2 biotinilado-esferas de SPA de estreptavidina, las esferas se atraparon en una placa de filtro de 96 pocillos (Unifilter® GF/B™) utilizando un recolector de células Packard (Filtermate), se lavaron con agua destilada y después se contaron utilizando un Top-Count (Packard).

Los recuentos se restaron del blanco y después se analizaron los datos experimentales (cada punto por triplicado) para la determinación de CI50 utilizando un análisis de regresión no lineal (gráfica sigma).

20 Los compuestos de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, seres humanos, pueden administrarse mediante la vías habituales, y el nivel de dosificación dependerá de la edad, el peso, las condiciones del paciente, y la vía de administración. Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de la presente invención puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces diarias.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos con azúcar o película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo intramuscular, o mediante infusión o inyección intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

30 Además, los compuestos de la invención pueden administrarse como agentes individuales o, como alternativa, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos, tales como terapia de radiación o un régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina quinasa, agentes antirreceptor del factor del crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

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

Si se formula como una dosis fijada, estos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente aceptable activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

45 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando una formulación de combinación no sea apropiada.

50 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (que puede ser un vehículo o un diluyente). Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención normalmente se preparan según procedimientos convencionales, y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto

activo, diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes ligantes, por ejemplo almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo un almidón, ácido algínico, alginatos, o almidón glicolato de sodio; y, en general, sustancias farmacológicamente inactivas y no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, granulación, formación de comprimidos, revestimiento con azúcar, o revestimiento con película.

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

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

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o poli(alcohol vinílico).

Las suspensiones o las disoluciones para las inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol, y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína. Las disoluciones para las inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de disoluciones salinas estériles, acuosas e isotónicas o pueden contener como vehículo propilenglicol.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster graso de polioxietilén sorbitán, o lecitina.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren mejor la presente invención sin plantear limitaciones.

Procedimientos generales

La cromatografía de resolución rápida se realizó en gel de sílice (Merck calidad 9395, 60 Å). Los tiempos de retención de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC: valores T_R) se determinaron mediante:

Procedimiento 1:

Instrumentos: sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo modelo ZQ de Micromass equipado con una fuente de ionización por electronebulización (ESI).

Condiciones cromatográficas: columna RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3,5 μm); la fase móvil A era tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetronitrilo 95:5); y la fase móvil B era H_2O /acetronitrilo (5:95). Gradiente de B del 10% al 90% en 8 minutos, mantenimiento de B al 90% durante 2 minutos. Detección de UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 ml/min. Volumen de inyección 10 μl . Barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu. Voltaje capilar 2,5 KV; temperatura de la fuente 120 °C; cono 10 V. Los tiempos de retención (t.r. HLPC) se indican en minutos a 220 nm o 254 nm. Las masas se indican como una proporción m/z.

Procedimiento 2:

Instrumentos: Waters 2790 Alliance con automuestreador termostatzado; detector de UV con longitud de onda dual 2487; interfase Satin; válvula de desviación LabPro; espectrómetro de masas Waters ZQ de un solo cuadrupolo con interfase ESI; detector de nitrógeno de quimioluminiscencia (CLND) Antek 8060.

Condiciones cromatográficas: columna Zorbax SB C8 (4,6 x 50 mm; 5 μm); la fase móvil A era ácido fórmico al 0,01% en acetronitrilo, y la fase móvil B era ácido fórmico al 0,01% en metanol. Gradiente de B del 0% al 95% en 10 minutos, mantenimiento al 95% durante 2 minutos. Detección de UV a 220 nm. Caudal 1 ml/min. Volumen de inyección 10 μl . Barrido completo, intervalo de masas de 120-1000 amu. Voltaje capilar 2,8 KV; temperatura de la fuente 115 °C; cono 32 V. Los tiempos de retención (HLPC t.r.) se indican en minutos a 220 nm o 254 nm. Las masas se indican como una proporción m/z.

Procedimiento 3:

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

ES 2 380 054 T3

Condiciones cromatográficas: columnas S5 YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm, 5 µm; las fases móviles de HPLC consisten en ácido fórmico al 0,5% en agua de calidad HPLC (A), y ácido fórmico al 0,5% en acetonitrilo de calidad HPLC (B). Se realizó el gradiente de HPLC mostrado en la tabla con inyecciones de 5 µl para cada muestra. La detección de UV fue a 220 nm.

Gradiente de LC/MS/UV/ELS			
Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,00	2,0	98	2
2,58	2,0	2	98
3,08	2,0	2	98
3,13	2,0	0	100
3,28	2,0	0	100
3,33	2,0	98	2
4,00	2,0	98	2

5

Se empleó una fuente de turbopulverización iónica con un voltaje de pulverización iónica de 5 kV, una temperatura de 475 °C, y unos voltajes de orificio y anillo de 10 V y 250 V, respectivamente. Los iones positivos se dispersaron en Q1 de 160 a 800 amu.

10

Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 µm) utilizando una HPLC preparativa Waters 600 equipada con un detector de PDA 996 Waters y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo modelo ZMD de Micromass, ionización por nebulización de electrones, modo positivo. La fase móvil A era agua y TFA al 0,01%, y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente de B del 10% al 90% en 8 minutos, mantenimiento B al 90% durante 2 min. Caudal 20 ml/min.

15

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

Tal como se indicó anteriormente, varios compuestos de fórmula (I) de la invención se han sintetizado en paralelo, según técnicas de química combinatoria.

20

A este respecto, algunos compuestos preparados de este modo se han identificado de forma conveniente e inequívoca, según el sistema de codificación de las tablas de IX a XVI, junto con los tiempos de retención de HPLC (procedimientos 1 a 3) y las masas.

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

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

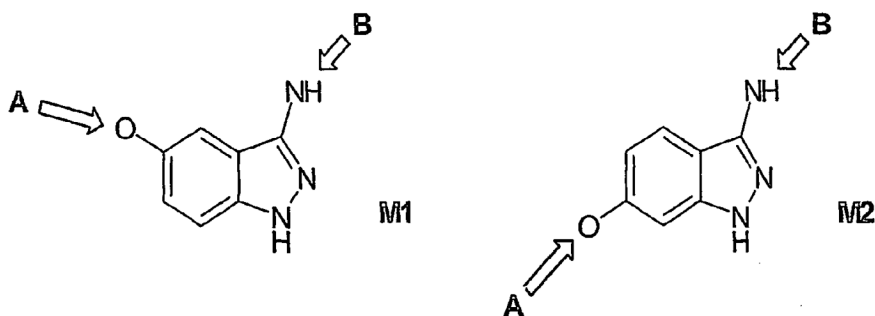
25

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

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

30

En particular, M puede ser M1 o M2 según las siguientes fórmulas, identificando cada una un compuesto que está sustituido con grupos A-O- en la posición 5 (M1) o en la posición 6 (M2):



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

5 Como ejemplo, el compuesto A21-M1-B10 de la tabla XI (véase el ejemplo 11, entrada 429) representa un indazol M1 sustituido en la posición 5 (a través del átomo de oxígeno) con el grupo A21, y en la posición 3 (a través del grupo -NH-) con el grupo B10; de forma similar, el compuesto A10-M2-B70 de la tabla XII (véase el ejemplo 12, entrada 281) representa un indazol M2 sustituido en la posición 6 (a través del átomo de oxígeno) con el grupo A10, y en la posición 3 (a través del grupo -NH-) con el grupo B70:

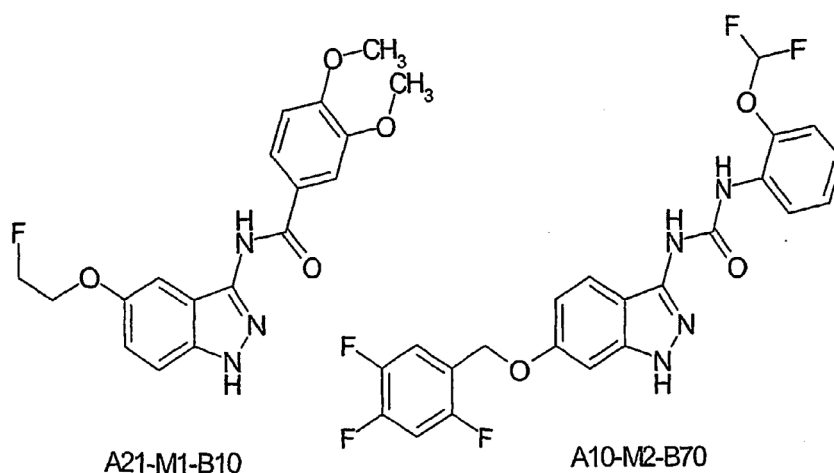




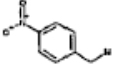

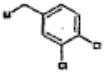





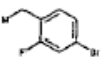

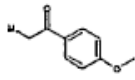


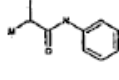
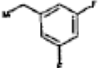


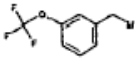
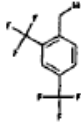
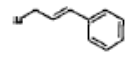
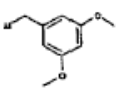


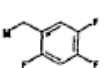

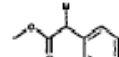

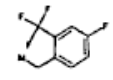
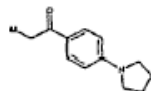


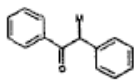



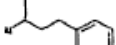

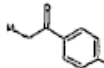




Tabla VII - Grupos A

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
M-H	A00		A13		A27

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A01		A14		A29
	A02		A15		A30
	A03		A16		A31
	A04		A17		A32
	A05		A18		A33
	A06		A20		A35
	A07		A21		A36
	A08		A22		A37
	A09		A23		A38
	A10		A24		A39
	A11		A25		A40
	A12		A26		
	A41		A53		A64
	A43		A54		A65
	A44		A55		A66

(continuación)

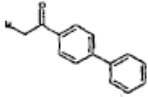


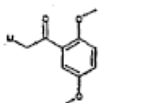


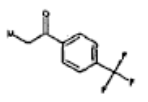


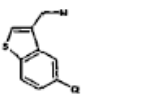
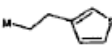


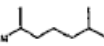
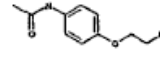
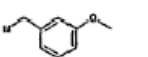
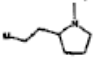



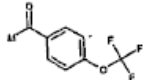

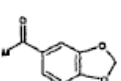
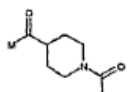


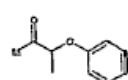
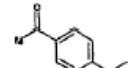

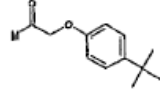
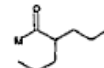
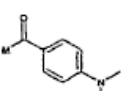

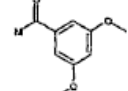
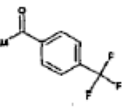
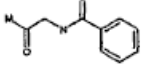
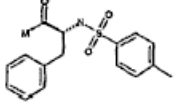
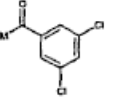
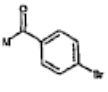
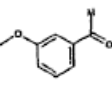
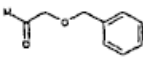
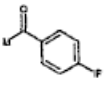

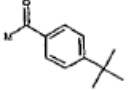
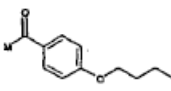

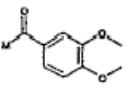
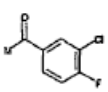


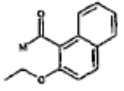
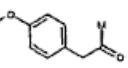
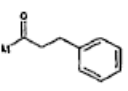
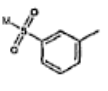
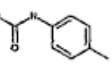
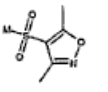
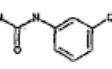
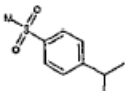
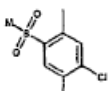
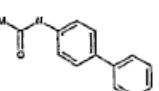

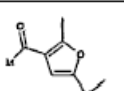
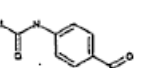
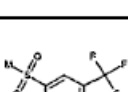
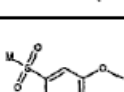
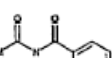
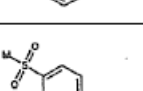
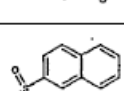

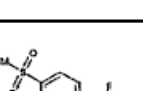
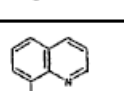
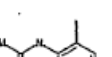
Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A45		A56		A67
	A46		A57		A68
	A47		A58		A69
	A48		A59		A70
	A50		A60		A71
	A51		A61		
	A52		A62		

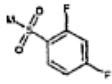
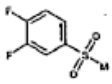
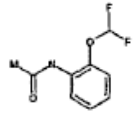
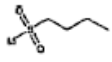
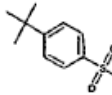
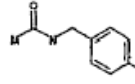
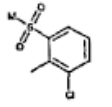
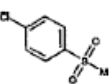
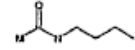
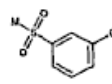
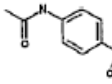
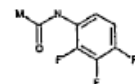
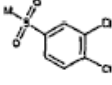
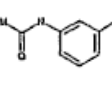
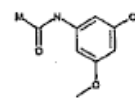
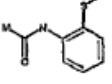
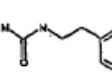
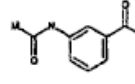
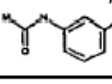
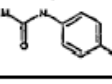
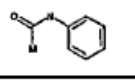
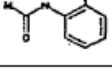
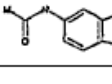
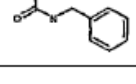
Tabla VIII - Grupos B

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

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B06		B17		B28
	B07		B18		B29
	B08		B19		B31
	B09		B20		B32
	B10		B21		B33
	B11		B22		B35
	B36		B50		B63
			B51		B64
	B40		B52		B65
	B41		B53		B66
	B42		B54		B67
	B43		B55		B68
	B44		B56		B69

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B45		B57		B70
	B46		B58		B71
	B47		B59		B72
	B48		B61		B73
	B49		B62		B74
	B75		B78		B81
	B76		B79		B82
	B77		B80		B83

Ejemplo 1 (intermedio de síntesis)**6-metoxi-1H-indazol-3-amina**

- 5 A una suspensión enfriada en hielo de 66,35 g (0,448 mol) de 2-amino-4-metoxibenzonitrilo en 530 ml de HCl concentrado, se añadió gota a gota una disolución de 37,07 g (0,537 mol) de nitrito de sodio en 55 ml de agua. Después de 1,5 horas la suspensión enfriada se añadió gota a gota a una disolución preformada de 679,25 g (3,58 mol) de cloruro estano en 530 ml de ácido clorhídrico concentrado (HCl) a 5 °C. Después de 3 horas la suspensión fría se filtró y el sólido húmedo se trató con 1,7 l de agua hirviendo durante 30 min. La disolución turbia caliente se aclaró mediante filtración a través de un filtro de paño. Los licores se enfriaron en hielo y se trataron gota a gota con 0,8 l de NaOH al 17%. El sólido se separó mediante filtración y se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 67,2 g del producto como un sólido marrón claro. Rendimiento = 91,9%. P.f. = 195-197 °C. T.r. HLPC 1,9 [M+H]⁺ = 164.
- 10

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

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

Se sometieron a reflujo 20 g (0,122 mol) de 6-metoxi-1H-indazol-3-amina, 20 g (0,135 mol) de anhídrido ftálico y 140 mg (1,22 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 0,4 l de acetonitrilo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió hasta 5 °C y se filtró para obtener una primera recolección de producto (24,2 g). Los licores madre se concentraron al vacío y se

trataron con 70 ml de terc-butil metil éter (MTBE). Se obtuvo una segunda recolección del producto (5,8 g) mediante filtración. Así se obtuvo un total de 30,0 g del producto como un sólido amarillo. Rendimiento = 83,6%. P.f. = 193-195 °C. T.r. HLPC 4,7 [M+H]⁺ = 294, [2M+H]⁺ = 587, [3M+H]⁺ = 880.

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

Ejemplo 3 (referencia)

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

10 Una mezcla de 24,2 g (82,5 mmol) de 2-({6-metoxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 73,4 g (0,635 mol) de hidrocloreuro de piridina se calentó a 200 °C durante 4 horas. La disolución marrón resultante se enfrió hasta 140 °C y se vertió lentamente en una mezcla bien agitada de 250 ml de HCl 0,2 N y 350 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se saló (45 g de NaCl) y se extrajo dos veces con 350 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío hasta un volumen pequeño. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Se obtuvieron 15,89 g del producto como un sólido amarillo. Rendimiento = 68,9%. P.f. = 265-270 °C. T.r. HLPC 3,7 [M+H]⁺ = 280, [2M+H]⁺ = 559, [3M+H]⁺ = 830.

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

Ejemplo 4 (intermedio de síntesis)

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

20 A una suspensión de 15,03 g (53,82 mmol) de 2-({6-hidroxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 150 ml de diclorometano se añadió una disolución de 20,19 g (0,134 mol) de cloruro de TBDMS en 75 ml de diclorometano. La mezcla resultante se trató gota a gota con 12,06 ml (80,73 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a temperatura ambiente, obteniendo una disolución transparente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en 250 ml de HCl 0,5 N. La capa acuosa se separó y se extrajo con 120 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto húmedo se agitó en 50 ml de acetato de etilo al 50 °C. Después, aproximadamente la mitad del disolvente se evaporó al vacío, y la mezcla se trató gota a gota con 100 ml de ciclohexano. El producto se aisló mediante succión como un sólido de color amarillo claro (15,04 g). Rendimiento = 71,0%. P.f. = 207-209 °C. T.r. HLPC 7,6 [M+H]⁺ = 394, [2M+H]⁺ = 787.

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

Ejemplo 5 (intermedio de síntesis)

5-benciloxi-1H-indazol-3-amina

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

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

Ejemplo 6 (referencia)

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

45 Se trataron 73,82 g de 5-benciloxi-1H-indazol-3-amina con agitación con 3 l de acetonitrilo. El licor se decantó y el residuo se trató con una mezcla de 0,5 l de metanol y 0,5 l de acetato de etilo, con agitación. El sólido remanente se retiró mediante filtración (11,05 g de sales de estaño) y el licor se evaporó hasta la sequedad al vacío. El residuo se disolvió en el anterior licor, y el disolvente se retiró al vacío hasta un volumen final de aproximadamente 1 l. A esta disolución se le añadieron 45,97 (0,31 mol) de anhídrido ftálico y 345 mg (2,82 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La

mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío para obtener una primera recolección de producto (70,11 g). Los licores madre se concentraron hasta la sequedad y el residuo se trató con 30 ml de acetato de etilo y 100 ml de terc-butil metil éter (MTBE). Se obtuvo una segunda recolección del producto (9,75 g) mediante filtración. Así se obtuvo un total de 79,86 g del producto como un sólido amarillo. Rendimiento = 76,6% en dos etapas. P.f. = 190-192 °C. T.r. HPLC 6,5 [M+H]⁺ = 370, [2M+H]⁺ = 739.

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

Ejemplo 7 (referencia)

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

Una mezcla de 46,14 g (0,125 mol) de 2-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-1H-isoindol-1,3(2H)diona y 143,35 g (1,24 mol) de hidrócloruro de piridina se calentó a 180 °C durante 1,5 horas. La disolución marrón resultante se enfrió hasta 120 °C y se vertió lentamente en una mezcla bien agitada de 800 ml de HCl 0,5 N. El precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Se obtuvieron 32,26 g del producto como un sólido amarillo. Rendimiento = 92,4%. P.f. > 270 °C. T.r. HPLC 3,2 [M+H]⁺ = 280, [2M+H]⁺ = 559.

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

Ejemplo 8 (intermedio de síntesis)

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

A una suspensión de 32,26 g (0,115 mol) de 2-(5-hidroxi-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)diona en 320 ml de diclorometano se añadió una disolución de 43,54 g (0,288 mol) de cloruro de TBDMS en 150 ml de diclorometano. La mezcla resultante se trató gota a gota con 35,5 ml (0,23 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a temperatura ambiente, obteniendo una disolución transparente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de una disolución 0,1 N de ácido clorhídrico. La capa acuosa se separó y se extrajo con 200 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con diclorometano-ciclohexano-acetato de etilo (4:4:2). Se obtuvo 36,03 g del producto como un sólido blanco. Rendimiento = 79,2%. P.f. = 225-228 °C. T.r. HPLC 8,3 [M+H]⁺ = 394, [2M+H]⁺ = 787.

RMN de ¹H (DMSO-d₆), señales de diagnóstico (ppm): 0,15 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 6,98 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,96 (m, 4H), 13,25 (s, 1H).

Ejemplo 9

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

Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.

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

La resina obtenida en esta primera etapa (500 mg, aproximadamente 0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 500 µl de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

Producto escindido: 6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: T.r. HPLC, procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺ = 264; [M-H]⁻ = 262.

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

La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión del producto cargado. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

10 Producto escindido: N-(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)benzamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 7,47 [M+H]⁺ = 368; [M-H]⁻ = 366.

15 La resina obtenida en la etapa previa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se añadieron 120 µl de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

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

N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,5 [M+H]⁺ = 253,99; [M-H]⁻ = 252.

20 Procediendo de una manera similar al ejemplo 9, 2-(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)oxi]-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona se unieron a un soporte de resina y después, siguiendo el esquema sintético descrito, se sintetizaron los siguientes productos:

N-(5-hidroxiindazol-3-il)benzamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,08 [M+H]⁺ = 253,99.

2-(4-terc-butilfenoxi)-N-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)acetamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 5,38 [M+H]⁺ = 340,2.

25 N-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,35 [M+H]⁺ = 298,1.

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)-3-fenilpropanamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,94 [M+H]⁺ = 282,1.

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)ciclopropancarboxamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 2,36 [M+H]⁺ = 218,1.

30 Procediendo de la misma manera (ejemplo 9), se sintetizaron 7 productos en paralelo y se codifican en la tabla IX, tal como se indicó anteriormente; se indican los tiempos de retención de HPLC relacionados y [M+H]⁺ encontrado experimentalmente. Las entradas 1, 2 y 4 se ofrecen como referencia.

Tabla IX

Entrada	Compuesto	Procedimiento de HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A00-M1-B36	1	3,68	282,1
2	A00-M1-B31	1	2	218,1
3	A00-M1-B33	1	4,05	288
4	A00-M2-B68	1	3,08	235,1
5	A00-M2-B15	1	5,52	340,2
6	A00-M2-B35	1	3,62	298,1
7	A00-M2-B33	1	4,38	288

Ejemplo 10

N-butil-N'-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)urea

Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 μ l de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.

Se suspendieron 40 mg de la resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, T.r. HLPC, procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺ = 394.

La resina obtenida en esta primera etapa (500 mg, aproximadamente 0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 500 μ l de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo.

La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

Producto escindido: 6-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1H-indazol-3-amina: T.r. HLPC, procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺ = 264; [M-H]⁻ = 262.

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

Se suspendieron 100 mg de la resina en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se añadieron 450 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperó el compuesto del título.

1-butil-3-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)urea: T.r. HLPC, procedimiento 1: 3,87 [M+H]⁺ = 249; [M-H]⁻ = 247.

Procediendo de una manera similar al ejemplo 10, 2-(6-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona se unieron a un soporte de resina y después, siguiendo el esquema sintético descrito, se sintetizaron los siguientes productos:

1-butil-3-(5-hidroxi-1H-indazol-3-il)urea: T.r. HLPC, procedimiento 1: 3,65 [M+H]⁺ = 249, [M-H]⁻ = 247.

N-bencil-N'-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)urea: T.r. HLPC, procedimiento 1: 4 [M+H]⁺ = 283,1.

N-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)-N'-isopropilurea: T.r. HLPC, procedimiento 1: 2,92 [M+H]⁺ = 235,1.

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)-N-fenilurea: T.r. HLPC, procedimiento 1: 4,4 [M+H]⁺ = 269,1.

Procediendo de la misma manera (ejemplo 10), se sintetizaron 13 productos en paralelo y se codifican en la tabla X, tal como se indicó anteriormente; se indican los tiempos de retención de HPLC relacionados y [M+H]⁺ encontrado experimentalmente. Las entradas 1, 3, 12 y 13 se ofrecen como referencia.

Tabla X

Entrada	Compuesto	Procedimiento de HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A00-M1-B68	3	1,39	235,1
2	A00-M1-B63	3	1,89	283,1
3	A00-M1-B78	3	1,85	297,1

4	A00-M1-B79	3	1,71	299,1
5	A00-M1-B62	3	1,77	299,1
6	A00-M1-B64	3	2,01	303,1
7	A00-M1-B66	3	1,65	311,1
8	A00-M1-B17	3	1,33	311,1
9	A00-M1-B74	3	1,83	329,1
10	A00-M1-B76	3	2,12	337,1
11	A00-M1-B65	3	2,27	345,1
12	A00-M2-B83	1	4,15	283,1
13	A00-M1-B82	1	4,15	269,1

Ejemplo 11

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

- 5 Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 μ l de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.
- 10 La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.
- Se suspendieron 40 mg de la resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, T.r. HPLC, procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺ = 394.
- 15 La resina obtenida en esta primera etapa (500 mg, aproximadamente 0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 500 μ l de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo antes de secar al vacío.
- 20 La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.
- 6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: T.r. HPLC, procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺ = 264; [M-H]⁻ = 262.
- 25 Una muestra de la resina obtenida en la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano, y se añadió N,N'-diisopropiletilamina (131 μ l, aproximadamente 10 eq.) y cloruro de benzoilo (30 μ l, aproximadamente 3 eq.). La agitación a temperatura ambiente se mantuvo durante 20 horas, la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano antes de secar al vacío.
- La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión del producto cargado. La reacción se realizó como se describió anteriormente.
- 30 N-(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)benzamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 7,47 [M+H]⁺ = 368; [M-H]⁻ = 366.
- La resina obtenida en la tercera etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 μ l de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5

eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión del producto cargado. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

5 N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,5 [M+H]⁺ = 253,99; [M-H]⁻ = 252.

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

10

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

N-(6-benciloxi-1H-indazol-3-il)benzamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 6,17 [M+H]⁺ = 344.

15 Procediendo de una manera similar al ejemplo 11, 2-(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona se unieron a un soporte de resina y después, siguiendo el esquema sintético descrito, se sintetizaron los siguientes productos:

N-(5-benciloxi-1H-indazol-3-il)benzamida: T.r. HPLC 6,05 [M+H]⁺ = 344.

20 2-({3-[(3-fenilpropanoil)amino]-1H-indazol-5-il}oxi)butanoato de metilo: T.r. HPLC, procedimiento 2: 8,2 [M+H]⁺ = 382,1.

N-{5-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida: T.r. HPLC, procedimiento 2: 7,19 [M+H]⁺ = 377,2.

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

25 2-({3-[(4-metoxifenil)acetil]amino]-1H-indazol-5-il}oxi)butanoato de metilo: T.r. HPLC, procedimiento 2: 7,78 [M+H]⁺ = 398,2.

N-{6-[(2-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida: T.r. HPLC, procedimiento 2: 8,38 [M+H]⁺ = 322,1.

N-{6-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}ciclopropanocarboxamida: T.r. HPLC, procedimiento 2: 7,41 [M+H]⁺ = 377,2.

30 2-({3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-6-il}oxi)butanoato de metilo: T.r. HPLC, procedimiento 1: 4,31 [M+H]⁺ = 318,1.

2-({3-[(3-clorobenzoil)amino]-1H-indazol-6-il}oxi)butanoato de metilo: T.r. HPLC, procedimiento 1: 6,02 [M+H]⁺ = 388,1.

35 Procediendo de la misma manera (ejemplo 11), se sintetizaron 806 productos en paralelo y se codifican en la tabla XI, tal como se indicó anteriormente; se indican los tiempos de retención de HPLC relacionados y [M+H]⁺ encontrado experimentalmente. Las entradas 1-8, 20-40 y 69-222 se ofrecen como referencia.

Tabla XI

Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A29-M1-B36	2	8,18	441,2	404	A02-M1-B10	3	2,06	404,2
2	A31-M1-B36	2	8,02	350,2	405	A03-M1-B10	3	2,37	472,1
3	A35-M1-B36	2	8,18	429,2	406	A03-M2-B10	3	2,48	472,1
4	A40-M1-B36	2	8,91	469,2	407	A04-M1-B10	3	2,07	422,1

ES 2 380 054 T3

5	A38-M1-B31	2	8,27	322,1		408	A04-M2-B10	3	2,2	422,1
6	A03-M1-B31	2	8,91	376,1		409	A05-M1-B10	3	2,3	500,1
7	A31-M1-B31	2	6,95	286,1		410	A05-M2-B10	3	2,41	500,1
8	A35-M1-B31	2	7,08	365,2		411	A06-M1-B10	3	1,85	354,1
9	A29-M1-B15	2	9,28	499,2		412	A07-M1-B10	3	2,17	440,1
10	A31-M1-B15	2	9,11	408,2		413	A07-M2-B10	3	2,28	440,1
11	A32-M1-B15	2	9,3	487,2		414	A08-M1-B10	3	2,3	488,1
12	A38-M1-B35	2	9,39	440,2		415	A08-M2-B10	3	2,41	488,1
13	A38-M1-B35	2	8,73	402,2		416	A09-M1-B10	3	2,14	464,2
14	A29-M1-B35	2	7,87	457,2		417	A10-M1-B10	3	2,24	458,1
15	A31-M1-B35	2	7,61	366,2		418	A10-M2-B10	3	2,27	458,1
16	A35-M1-B35	2	7,82	445,2		419	A11-M1-B10	3	2,2	470,1
17	A39-M1-B35	2	8,09	446,2		420	A11-M2-B10	3	2,27	470,1
18	A40-M1-B35	2	8,67	485,2		421	A12-M1-B10	3	2,05	380,2
19	A29-M1-B33	2	8,37	447,1		422	A12-M2-B10	3	2,09	380,2
20	A38-M2-B36	2	9,16	386,2		423	A14-M1-B10	3	2,07	366,1
21	A45-M2-B36	2	9,27	476,2		424	A15-M1-B10	3	2,33	449,1
22	A03-M2-B36	2	9,59	440,1		425	A16-M1-B10	3	2,19	429,1
23	A29-M2-B36	2	8,35	441,2		426	A18-M2-B10	3	2,4	440,1
24	A31-M2-B36	2	8,45	350,2		427	A18-M1-B10	3	2,3	440,1
25	A44-M2-B36	2	8,72	434,1		428	A20-M1-B10	3	2,5	472,1
26	A46-M2-B36	2	8,61	460,2		429	A21-M1-B10	3	1,85	360,1
27	A35-M2-B36	2	8,26	429,2		430	A22-M1-B10	3	2,74	540,1
28	A32-M2-B36	2	8,3	382,2		431	A23-M1-B10	3	2,47	438,1
29	A41-M2-B36	2	8,98	476,2		432	A24-M1-B10	3	2,35	458,1
30	A39-M2-B36	2	8,52	430,2		433	A25-M1-B10	3	2,55	490,1
31	A40-M2-B36	2	9,05	469,2		434	A26-M1-B10	3	2,01	374,1
32	A45-M2-B31	2	8,65	412,2		435	A27-M2-B10	3	2,41	448,2
33	A03-M2-B31	2	9,01	376,1		436	A02-M1-B11	3	2,25	362,1
34	A31-M2-B31	2	7,5	286,1		437	A02-M2-B11	3	2,3	362,1
35	A44-M2-B31	2	7,87	370,1		438	A03-M1-B11	3	2,55	430,0
36	A46-M2-B31	2	7,77	396,1		439	A03-M2-B11	3	2,59	430,0
37	A35-M2-B31	2	7,27	365,2		440	A04-M1-B11	3	2,25	380,1

ES 2 380 054 T3

38	A41-M2-B31	2	8,26	412,2		441	A04-M2-B11	3	2,31	380,1
39	A39-M2-B31	2	7,64	366,1		442	A05-M1-B11	3	2,47	458,0
40	A40-M2-B31	2	8,34	405,2		443	A05-M2-B11	3	2,52	458,0
41	A29-M2-B15	2	9,39	499,2		444	A06-M1-B11	3	2,03	312,1
42	A31-M2-B15	2	8,99	408,2		445	A07-M2-B11	3	2,39	398,1
43	A35-M2-B15	2	9,35	487,2		446	A08-M1-B11	3	2,53	446,1
44	A32-M2-B15	2	9,42	440,2		447	A08-M2-B11	3	2,52	446,1
45	A29-M2-B35	2	8,01	457,2		448	A10-M1-B11	3	2,41	416,1
46	A31-M2-B35	2	8,03	366,2		449	A10-M2-B11	3	2,39	416,1
47	A44-M2-B35	2	8,41	450,1		450	A11-M2-B11	3	2,38	428,1
48	A35-M2-B35	2	7,95	445,2		451	A12-M2-B11	3	2,21	338,1
49	A32-M2-B35	1	5,21	398,2		452	A13-M2-B11	3	2,54	492,1
50	A41-M2-B35	2	8,7	492,2		453	A14-M1-B11	3	2,17	324,1
51	A38-M2-B33	2	9,32	392,1		454	A15-M1-B11	3	2,43	407,1
52	A03-M2-B33	2	9,75	446,0		455	A16-M1-B11	3	2,29	387,1
53	A29-M2-B33	2	8,56	447,1		456	A17-M1-B11	3	2,07	381,1
54	A44-M2-B33	2	8,9	440,0		457	A18-M2-B11	3	2,51	398,1
55	A46-M2-B33	2	8,81	466,1		458	A18-M1-B11	3	2,41	398,1
56	A35-M2-B33	2	8,46	435,1		459	A20-M1-B11	3	2,61	430,1
57	A41-M2-B33	2	9,14	482,1		460	A21-M1-B11	3	1,94	318,1
58	A39-M2-B33	2	8,74	436,1		461	A22-M1-B11	3	2,85	498,1
59	A40-M2-B33	2	9,22	475,1		462	A23-M1-B11	3	2,57	396,1
60	A30-M1-B29	1	6,39	388,2		463	A24-M1-B11	3	2,46	416,1
61	A31-M1-B29	1	4,72	352,2		464	A25-M1-B11	3	2,67	448,1
62	A29-M1-B29	1	5,33	443,2		465	A26-M1-B11	3	2,13	332,1
63	A03-M1-B29	1	7,09	442,1		466	A27-M2-B11	3	2,51	406,1
64	A37-M1-B29	2	7,81	400,2		467	A01-M1-B12	3	2,11	376,1
65	A30-M2-B29	1	6,56	388,2		468	A02-M1-B12	3	2,42	428,1
66	A31-M2-B29	2	8,33	352,2		469	A02-M2-B12	3	2,54	428,1
67	A29-M2-B29	1	5,5	443,2		470	A03-M1-B12	3	2,69	496,0
68	A03-M2-B29	1	7,22	442,1		471	A03-M2-B12	3	2,73	496,0
69	A41-M2-B01	1	6,56	448,2		472	A04-M1-B12	3	2,42	446,1
70	A32-M2-B32	1	5,34	368,2		473	A05-M1-B12	3	2,63	524,0

ES 2 380 054 T3

71	A47-M2-B32	2	8,63	454,1		474	A05-M2-B12	3	2,69	524,0
72	A48-M2-B32	1	7,31	448,1		475	A06-M1-B12	3	2,25	378,1
73	A43-M2-B32	1	5,33	366,2		476	A07-M1-B12	3	2,49	464,1
74	A33-M1-B32	1	5,32	416,2		477	A07-M2-B12	3	2,55	464,1
75	A35-M2-B32	1	5,33	415,2		478	A08-M1-B12	3	2,6	512,1
76	A31-M1-B01	1	4,7	322,1		479	A09-M1-B12	3	2,54	488,1
77	A36-M1-B01	2	7,45	334,1		480	A09-M2-B12	3	2,56	488,1
78	A29-M1-B01	1	5,29	413,2		481	A10-M1-B12	3	2,64	482,1
79	A01-M1-B01	3	1,81	292,1		482	A10-M2-B12	3	2,63	482,1
80	A01-M2-B01	3	1,95	292,1		483	A11-M1-B12	3	2,57	494,1
81	A03-M1-B01	3	2,47	412,1		484	A11-M2-B12	3	2,6	494,1
82	A03-M2-B01	3	2,55	412,1		485	A12-M1-B12	3	2,49	404,1
83	A04-M1-B01	3	2,15	362,1		486	A13-M1-B12	3	2,75	558,1
84	A04-M2-B01	3	2,27	362,1		487	A14-M1-B12	3	2,47	390,1
85	A05-M1-B01	3	2,39	440,0		488	A15-M1-B12	3	2,67	473,1
86	A05-M2-B01	3	2,47	440,0		489	A16-M1-B12	3	2,57	453,1
87	A06-M1-B01	3	1,93	294,1		490	A17-M1-B12	3	2,39	447,1
88	A07-M1-B01	3	2,24	380,1		491	A18-M2-B12	3	2,77	464,1
89	A07-M2-B01	3	2,35	380,1		492	A18-M1-B12	3	2,67	464,1
90	A08-M1-B01	3	2,39	428,1		493	A20-M1-B12	3	2,85	496,1
91	A09-M1-B01	3	2,29	404,2		494	A21-M1-B12	3	2,31	384,1
92	A09-M2-B01	3	2,25	404,2		495	A22-M1-B12	3	3,05	564,1
93	A10-M1-B01	3	2,31	398,1		496	A23-M1-B12	3	2,83	462,1
94	A10-M2-B01	3	2,36	398,1		497	A24-M1-B12	3	2,71	482,1
95	A11-M1-B01	3	2,26	410,1		498	A25-M1-B12	3	2,89	514,1
96	A11-M2-B01	3	2,31	410,1		499	A26-M1-B12	3	2,43	398,1
97	A12-M1-B01	3	2,12	320,1		500	A27-M2-B12	3	2,77	472,1
98	A13-M2-B01	3	2,5	474,1		501	A01-M1-B13	3	1,39	341,1
99	A13-M1-B01	3	2,53	474,1		502	A02-M1-B13	3	1,7	393,2
100	A14-M1-B01	3	2,13	306,1		503	A03-M1-B13	3	2	461,1
101	A15-M1-B01	3	2,39	389,1		504	A12-M1-B13	3	1,67	369,2
102	A16-M1-B01	3	2,26	369,1		505	A13-M1-B13	3	2,08	523,2
103	A17-M1-B01	3	2,04	363,1		506	A14-M1-B13	3	1,7	355,2

ES 2 380 054 T3

104	A18-M2-B01	3	2,45	380,1		507	A18-M2-B13	3	2,07	429,2
105	A18-M1-B01	3	2,37	380,1		508	A20-M1-B13	3	2,29	461,1
106	A20-M1-B01	3	2,58	412,1		509	A22-M1-B13	3	2,5	529,2
107	A21-M1-B01	3	1,9	300,1		510	A27-M2-B13	3	2,06	437,2
108	A22-M1-B01	3	2,81	480,1		511	A01-M1-B14	3	1,95	336,1
109	A23-M1-B01	3	2,53	378,1		512	A01-M2-B14	3	2,04	336,1
110	A24-M1-B01	3	2,42	398,1		513	A02-M1-B14	3	2,27	388,1
111	A25-M1-B01	3	2,63	430,1		514	A03-M1-B13	3	2,57	456,1
112	A26-M1-B01	3	2,07	314,1		515	A03-M2-B14	3	2,61	456,1
113	A27-M2-B01	3	2,47	388,1		516	A04-M1-B14	3	2,28	406,1
114	A01-M1-B02	3	1,82	336,1		517	A04-M2-B14	3	2,38	406,1
115	A01-M2-B02	3	1,97	336,1		518	A05-M1-B14	3	2,51	484,1
116	A02-M1-B02	3	2,14	388,1		519	A05-M2-B14	3	2,57	484,1
117	A02-M2-B02	3	2,26	388,1		520	A06-M1-B14	3	2,07	338,1
118	A03-M1-B02	3	2,44	456,0		521	A07-M1-B14	3	2,43	424,1
119	A04-M1-B02	3	2,14	406,1		522	A07-M2-B14	3	2,45	424,1
120	A04-M2-B02	3	2,27	406,1		523	A08-M1-B14	3	2,49	472,1
121	A05-M1-B02	3	2,36	484,0		524	A08-M2-B14	3	2,55	472,1
122	A05-M2-B02	3	2,46	484,0		525	A09-M1-B14	3	2,41	448,2
123	A06-M1-B02	3	1,92	338,1		526	A09-M2-B14	3	2,41	448,2
124	A07-M1-B02	3	2,29	424,1		527	A10-M1-B14	3	2,51	442,1
125	A07-M2-B02	3	2,35	424,1		528	A10-M2-B14	3	2,51	442,1
126	A08-M1-B02	3	2,35	472,1		529	A11-M1-B14	3	2,46	454,2
127	A08-M2-B02	3	2,46	472,1		530	A11-M2-B14	3	2,47	454,2
128	A09-M1-B02	3	2,2	448,1		531	A12-M2-B14	3	2,35	364,2
129	A09-M2-B02	3	2,25	448,1		532	A13-M1-B14	3	2,64	518,2
130	A10-M1-B02	3	2,3	442,1		533	A14-M1-B14	3	2,27	350,1
131	A11-M1-B02	3	2,25	454,1		534	A15-M1-B14	3	2,51	433,1
132	A11-M2-B02	3	2,3	454,1		535	A16-M1-B14	3	2,39	412,2
133	A12-M1-B02	3	2,1	364,1		536	A17-M1-B14	3	2,19	407,2
134	A13-M2-B02	3	2,48	518,1		537	A18-M2-B14	3	2,59	424,1
135	A13-M1-B02	3	2,49	518,1		538	A18-M1-B14	3	2,5	424,1
136	A14-M1-B02	3	2,11	350,1		539	A20-M1-B14	3	2,7	456,1

ES 2 380 054 T3

137	A15-M1-B02	3	2,39	433,1		540	A21-M1-B14	3	2,09	344,1
138	A16-M1-B02	3	2,26	413,1		541	A22-M1-B14	3	2,93	524,1
139	A17-M1-B02	3	2,06	407,1		542	A23-M1-B14	3	2,66	422,1
140	A18-M2-B02	3	2,47	424,1		543	A24-M1-B14	3	2,54	442,1
141	A18-M1-B02	3	2,37	424,1		544	A25-M1-B14	3	2,75	474,1
142	A20-M1-B02	3	2,56	456,1		545	A26-M1-B14	3	2,24	358,1
143	A21-M1-B02	3	1,93	344,1		546	A27-M2-B14	3	2,57	432,2
144	A22-M1-B02	3	2,79	524,1		547	A01-M1-B15	3	2,32	378,2
145	A23-M1-B02	3	2,53	422,1		548	A01-M2-B15	3	2,43	378,2
146	A24-M1-B02	3	2,41	422,1		549	A02-M1-B15	3	2,61	430,1
147	A25-M1-B02	3	2,61	474,1		550	A02-M2-B15	3	2,65	430,1
148	A26-M1-B02	3	2,1	358,1		551	A03-M1-B15	3	2,85	498,1
149	A27-M2-B02	3	2,48	432,1		552	A04-M1-B15	3	2,61	448,2
150	A01-M1-B03	3	2,01	342,1		553	A04-M2-B15	3	2,65	448,2
151	A01-M2-B03	3	2,13	342,1		554	A05-M1-B15	3	2,79	526,1
152	A02-M1-B03	3	2,32	394,1		555	A05-M2-B15	3	2,84	526,1
153	A02-M2-B03	3	2,42	394,1		556	A06-M1-B15	3	2,45	380,2
154	A03-M1-B03	3	2,61	462,1		557	A07-M1-B15	3	2,67	466,2
155	A04-M1-B03	3	2,32	412,1		558	A08-M1-B15	3	2,76	514,2
156	A04-M2-B03	3	2,43	412,1		559	A08-M2-B15	3	2,81	514,2
157	A05-M1-B03	3	2,54	490,0		560	A09-M1-B15	3	2,73	490,2
158	A06-M1-B03	3	2,13	344,1		561	A09-M2-B15	3	2,72	490,2
159	A06-M2-B03	3	2,24	344,1		562	A10-M1-B15	3	2,81	484,2
160	A07-M1-B03	3	2,4	430,1		563	A11-M1-B15	3	2,75	496,2
161	A07-M2-B03	3	2,5	430,1		564	A11-M2-B15	3	2,75	496,2
162	A08-M1-B03	3	2,52	478,1		565	A12-M1-B15	3	2,67	406,2
163	A08-M2-B03	3	2,61	478,1		566	A12-M2-B15	3	2,67	406,2
164	A09-M1-B03	3	2,36	454,2		567	A13-M2-B15	3	2,92	560,2
165	A09-M2-B03	3	2,41	454,2		568	A13-M1-B15	3	2,93	560,2
166	A10-M1-B03	3	2,46	448,1		569	A20-M1-B15	3	3,05	498,2
167	A11-M1-B03	3	2,4	460,1		570	A02-M1-B16	3	2,1	312,1
168	A11-M2-B03	3	2,46	460,1		571	A05-M1-B16	3	2,37	408,0
169	A12-M1-B03	3	2,29	370,1		572	A06-M1-B16	3	1,74	262,1

ES 2 380 054 T3

170	A12-M2-B03	3	2,37	370,1		573	A08-M1-B16	3	2,41	396,1
171	A14-M1-B03	3	2,34	356,1		574	A11-M1-B16	3	2,21	378,1
172	A15-M1-B03	3	2,57	439,1		575	A14-M1-B16	3	1,72	274,1
173	A16-M1-B03	3	2,46	419,1		576	A15-M1-B16	3	2,11	357,1
174	A17-M1-B03	3	2,26	413,2		577	A16-M1-B16	3	1,95	337,1
175	A18-M2-B03	3	2,65	430,1		578	A17-M1-B16	3	1,67	331,1
176	A18-M1-B03	3	2,55	430,1		579	A18-M1-B16	3	2,06	348,1
177	A20-M1-B03	3	2,75	462,1		580	A04-M1-B16	3	2,11	330,1
178	A21-M1-B03	3	2,17	350,1		581	A20-M1-B16	3	2,3	380,1
179	A22-M1-B03	3	2,97	530,1		582	A21-M1-B16	3	1,47	268,1
180	A23-M1-B03	3	2,71	428,1		583	A22-M1-B16	3	2,58	448,1
181	A24-M1-B03	3	2,59	448,1		584	A23-M1-B16	3	2,22	346,1
182	A25-M1-B03	3	2,8	480,1		585	A24-M1-B16	3	2,11	366,1
183	A26-M1-B03	3	2,29	364,1		586	A25-M1-B16	3	2,37	398,1
184	A27-M2-B03	3	2,66	438,2		587	A26-M1-B16	3	1,71	282,1
185	A01-M1-B04	3	1,62	282,1		588	A15-M1-B17	3	2,23	446,1
186	A01-M2-B04	3	1,76	282,1		589	A16-M1-B17	3	2,09	426,1
187	A02-M1-B04	3	1,99	334,1		590	A17-M1-B17	3	1,86	420,2
188	A02-M2-B04	3	2,11	334,1		591	A18-M1-B17	3	2,17	437,1
189	A03-M1-B04	3	2,32	402,0		592	A20-M1-B17	3	2,39	469,1
190	A03-M2-B04	3	2,41	402,0		593	A21-M1-B17	3	1,73	357,1
191	A04-M1-B04	3	2,01	352,1		594	A22-M1-B17	3	2,63	537,1
192	A04-M2-B04	3	2,13	352,1		595	A23-M1-B17	3	2,33	435,1
193	A05-M1-B04	3	2,24	430,0		596	A24-M1-B17	3	2,24	455,1
194	A05-M2-B04	3	2,34	460,0		597	A25-M1-B17	3	2,43	487,1
195	A06-M1-B04	3	1,75	284,1		598	A26-M1-B17	3	1,88	371,1
196	A06-M2-B04	3	1,89	284,1		599	A02-M1-B18	3	2,62	422,0
197	A07-M1-B04	3	2,1	370,1		600	A05-M1-B18	3	2,87	517,9
198	A07-M2-B04	3	2,21	370,1		601	A06-M1-B18	3	2,39	372,0
199	A08-M1-B04	3	2,25	418,1		602	A08-M1-B18	3	2,86	506,0
200	A08-M2-B04	3	2,35	418,1		603	A10-M1-B18	3	2,72	476,0
201	A09-M1-B04	3	2,08	394,1		604	A11-M1-B18	3	2,65	488,0
202	A09-M2-B04	3	2,1	394,1		605	A12-M1-B18	3	2,51	398,0

ES 2 380 054 T3

203	A10-M1-B04	3	2,19	388,1		606	A14-M1-B18	3	2,37	384,0
204	A11-M1-B04	3	2,14	400,1		607	A15-M1-B18	3	2,61	467,0
205	A11-M2-B04	3	2,17	400,1		608	A16-M1-B18	3	2,49	447,0
206	A12-M1-B04	3	1,98	310,1		609	A17-M1-B18	3	2,29	441,0
207	A13-M2-B04	3	2,35	464,1		610	A18-M1-B18	3	2,61	458,0
208	A13-M1-B04	3	2,39	464,1		611	A04-M1-B18	3	2,63	440,0
209	A14-M1-B04	3	1,94	296,1		612	A20-M1-B18	3	2,79	490,0
210	A15-M1-B04	3	2,25	379,1		613	A21-M1-B18	3	2,18	378,0
211	A16-M1-B04	3	2,11	359,1		614	A22-M1-B18	3	3,01	558,0
212	A17-M1-B04	3	1,87	353,1		615	A23-M1-B18	3	2,77	456,0
213	A18-M2-B04	3	2,31	370,1		616	A24-M1-B18	3	2,63	476,0
214	A18-M1-B04	3	2,22	370,1		617	A25-M1-B18	3	2,83	508,0
215	A20-M1-B04	3	2,43	402,1		618	A26-M1-B18	3	2,34	392,0
216	A21-M1-B04	3	1,69	290,1		619	A02-M1-B19	3	2,45	362,1
217	A22-M1-B04	3	2,69	470,1		620	A05-M1-B19	3	2,7	458,0
218	A23-M1-B04	3	2,39	368,1		621	A06-M1-B19	3	2,2	312,1
219	A24-M1-B04	3	2,27	388,1		622	A08-M1-B19	3	2,7	446,1
220	A25-M1-B04	3	2,49	420,1		623	A10-M1-B19	3	2,56	416,1
221	A26-M1-B04	3	1,9	304,1		624	A11-M1-B19	3	2,5	428,1
222	A27-M2-B04	3	2,31	378,1		625	A12-M1-B19	3	2,33	338,1
223	A01-M1-B05	3	1,84	335,1		626	A14-M1-B19	3	2,17	324,1
224	A01-M2-B05	3	2,01	335,1		627	A15-M1-B19	3	2,45	407,1
225	A02-M1-B05	3	2,2	387,2		628	A16-M1-B19	3	2,31	387,1
226	A02-M2-B05	3	2,32	387,2		629	A17-M1-B19	3	2,1	381,1
227	A03-M1-B05	3	2,51	455,1		630	A18-M1-B19	3	2,43	398,1
228	A04-M1-B05	3	2,2	405,2		631	A04-M1-B19	3	2,46	380,1
229	A04-M2-B05	3	2,33	405,2		632	A20-M1-B19	3	2,62	430,1
230	A05-M1-B05	3	2,43	483,1		633	A21-M1-B19	3	1,98	318,1
231	A05-M2-B05	3	2,53	483,1		634	A22-M1-B19	3	2,85	498,1
232	A06-M1-B05	3	1,97	337,2		635	A23-M1-B19	3	2,58	396,1
233	A06-M2-B05	3	2,12	337,2		636	A24-M1-B19	3	2,47	416,1
234	A07-M1-B05	3	2,29	423,2		637	A25-M1-B19	3	2,68	448,1
235	A07-M2-B05	3	2,4	423,2		638	A26-M1-B19	3	2,15	332,1

ES 2 380 054 T3

236	A08-M1-B05	3	2,43	471,2		639	A02-M1-B20	3	2,82	416,2
237	A08-M2-B05	3	2,53	471,2		640	A05-M1-B20	3	3,06	512,1
238	A09-M1-B05	3	2,26	447,2		641	A06-M1-B20	3	2,65	366,2
239	A09-M2-B05	3	2,3	447,2		642	A08-M1-B20	3	3,03	500,2
240	A10-M2-B05	3	2,4	441,1		643	A10-M1-B20	3	2,91	470,2
241	A11-M1-B05	3	2,31	453,2		644	A11-M1-B20	3	2,84	482,2
242	A11-M2-B05	3	2,36	453,2		645	A12-M1-B20	3	2,73	392,2
243	A12-M1-B05	3	2,18	363,2		646	A14-M1-B20	3	2,59	378,2
244	A13-M2-B05	3	2,54	517,2		647	A15-M1-B20	3	2,79	461,2
245	A13-M1-B05	3	2,57	517,2		648	A16-M1-B20	3	2,69	441,2
246	A14-M1-B05	3	2,19	349,2		649	A17-M1-B20	3	2,53	435,2
247	A15-M1-B05	3	2,46	432,2		650	A18-M1-B20	3	2,8	452,2
248	A16-M1-B05	3	2,32	412,2		651	A04-M1-B20	3	2,83	434,2
249	A17-M1-B05	3	2,11	406,2		652	A20-M1-B20	3	2,98	484,2
250	A18-M2-B05	3	2,53	423,2		653	A21-M1-B20	3	2,44	372,2
251	A21-M1-B05	3	1,98	343,1		654	A22-M1-B20	3	3,18	552,2
252	A26-M1-B05	3	2,15	357,2		655	A23-M1-B20	3	2,96	450,2
253	A27-M2-B05	3	2,53	431,2		656	A24-M1-B20	3	2,83	470,2
254	A01-M1-B06	3	2,07	360,1		657	A25-M1-B20	3	3,02	502,2
255	A01-M2-B06	3	2,22	360,1		658	A26-M1-B20	3	2,57	386,2
256	A02-M1-B06	3	2,44	412,1		659	A02-M1-B21	3	2,64	396,1
257	A02-M2-B06	3	2,48	412,1		660	A05-M1-B21	3	2,89	492,0
258	A03-M1-B06	3	2,65	480,0		661	A06-M1-B21	3	2,41	346,1
259	A03-M2-B06	3	2,75	480,0		662	A08-M1-B21	3	2,87	480,1
260	A04-M1-B06	3	2,39	430,1		663	A10-M1-B21	3	2,74	450,1
261	A04-M2-B06	3	2,49	430,1		664	A11-M1-B21	3	2,67	462,1
262	A05-M1-B06	3	2,59	508,0		665	A12-M1-B21	3	2,56	372,1
263	A05-M2-B06	3	2,66	508,0		666	A14-M1-B21	3	2,39	358,1
264	A06-M1-B06	3	2,21	362,1		667	A15-M1-B21	3	2,62	441,1
265	A06-M2-B06	3	2,32	362,1		668	A16-M1-B21	3	2,5	421,1
266	A07-M1-B06	3	2,51	448,1		669	A17-M1-B21	3	2,31	415,1
267	A07-M2-B06	3	2,56	448,1		670	A18-M1-B21	3	2,62	432,1
268	A08-M1-B06	3	2,57	496,1		671	A04-M1-B21	3	2,65	414,1

ES 2 380 054 T3

269	A08-M2-B06	3	2,66	496,1		672	A20-M1-B21	3	2,81	464,1
270	A09-M1-B06	3	2,42	472,1		673	A21-M1-B21	3	2,21	352,1
271	A09-M2-B06	3	2,48	472,1		674	A22-M1-B21	3	3,02	532,1
272	A10-M1-B06	3	2,51	466,1		675	A23-M1-B21	3	2,79	430,1
273	A10-M2-B06	3	2,6	466,1		676	A24-M1-B21	3	2,65	450,1
274	A11-M1-B06	3	2,45	478,1		677	A25-M1-B21	3	2,84	482,1
275	A12-M1-B06	3	2,36	388,1		678	A26-M1-B21	3	2,36	366,1
276	A12-M2-B06	3	2,42	388,1		679	A02-M1-B22	3	2,63	438,2
277	A13-M2-B06	3	2,71	542,1		680	A05-M1-B22	3	2,87	534,1
278	A14-M1-B06	3	2,43	374,1		681	A06-M1-B22	3	2,42	388,2
279	A16-M1-B06	3	2,52	437,1		682	A08-M1-B22	3	2,86	522,2
280	A17-M1-B06	3	2,36	431,1		683	A10-M1-B22	3	2,73	492,1
281	A18-M2-B06	3	2,74	448,1		684	A11-M1-B22	3	2,67	504,2
282	A18-M1-B06	3	2,64	448,1		685	A12-M1-B22	3	2,53	414,2
283	A20-M1-B06	3	2,81	480,1		686	A14-M1-B22	3	2,4	400,2
284	A21-M1-B06	3	2,27	368,1		687	A15-M1-B22	3	2,62	483,2
285	A22-M1-B06	3	3,02	548,1		688	A16-M1-B22	3	2,51	463,2
286	A23-M1-B06	3	2,79	446,1		689	A17-M1-B22	3	2,32	457,2
287	A24-M1-B06	3	2,67	466,1		690	A18-M1-B22	3	2,6	474,2
288	A25-M1-B06	3	2,85	498,1		691	A04-M1-B22	3	2,64	456,2
289	A26-M1-B06	3	2,39	382,1		692	A20-M1-B22	3	2,8	506,2
290	A27-M2-B06	3	2,74	456,1		693	A21-M1-B22	3	2,23	394,1
291	A01-M1-B07	3	2,21	360,0		694	A22-M1-B22	3	3,02	574,1
292	A01-M2-B07	3	2,37	360,0		695	A23-M1-B22	3	2,77	472,1
293	A02-M1-B07	3	2,55	412,1		696	A24-M1-B22	3	2,63	492,1
294	A02-M2-B07	3	2,66	412,1		697	A25-M1-B22	3	2,84	524,2
295	A03-M1-B07	3	2,83	480,0		698	A26-M1-B22	3	2,36	408,2
296	A04-M1-B07	3	2,55	430,0		699	A02-M1-B23	3	2,55	384,0
297	A04-M2-B07	3	2,65	430,0		700	A06-M1-B23	3	2,3	334,0
298	A05-M1-B07	3	2,77	508,0		701	A08-M1-B23	3	2,81	468,0
299	A06-M1-B07	3	2,37	362,0		702	A10-M1-B23	3	2,66	438,0
300	A06-M2-B07	3	2,49	362,0		703	A11-M1-B23	3	2,59	450,0
301	A07-M1-B07	3	2,61	448,0		704	A12-M1-B23	3	2,43	360,0

ES 2 380 054 T3

302	A07-M2-B07	3	2,73	448,0		705	A14-M1-B23	3	2,27	346,0
303	A08-M1-B07	3	2,73	496,0		706	A15-M1-B23	3	2,55	429,0
304	A08-M2-B07	3	2,81	496,0		707	A16-M1-B23	3	2,4	409,0
305	A09-M1-B07	3	2,67	472,1		708	A17-M1-B23	3	2,19	403,1
306	A09-M2-B07	3	2,65	472,1		709	A18-M1-B23	3	2,53	420,0
307	A10-M1-B07	3	2,65	466,0		710	A04-M1-B23	3	2,57	402,0
308	A11-M1-B07	3	2,58	478,0		711	A20-M1-B23	3	2,73	452,0
309	A11-M2-B07	3	2,68	478,0		712	A21-M1-B23	3	2,07	340,0
310	A12-M1-B07	3	2,51	388,1		713	A22-M1-B23	3	2,96	520,0
311	A13-M2-B07	3	2,88	542,1		714	A23-M1-B23	3	2,7	418,0
312	A14-M1-B07	3	2,57	374,0		715	A24-M1-B23	3	2,57	438,0
313	A15-M1-B07	3	2,78	457,0		716	A25-M1-B23	3	2,77	470,0
314	A16-M1-B07	3	2,67	437,0		717	A26-M1-B23	3	2,25	354,0
315	A17-M1-B07	3	2,49	431,1		718	A02-M1-B24	3	2,27	363,1
316	A18-M2-B07	3	2,91	448,0		719	A05-M1-B24	3	2,54	459,0
317	A18-M1-B07	3	2,8	448,0		720	A06-M1-B24	3	1,99	313,1
318	A20-M1-B07	3	2,98	480,0		721	A08-M1-B24	3	2,55	447,1
319	A21-M1-B07	3	2,39	368,0		722	A10-M1-B24	3	2,39	417,1
320	A22-M1-B07	3	3,19	548,0		723	A11-M1-B24	3	2,34	429,1
321	A23-M1-B07	3	2,97	446,0		724	A12-M1-B24	3	2,14	339,1
322	A24-M1-B07	3	2,83	466,0		725	A14-M1-B24	3	1,98	325,1
323	A25-M1-B07	3	3,03	498,0		726	A15-M1-B24	3	2,27	408,1
324	A26-M1-B07	3	2,55	382,0		727	A16-M1-B24	3	2,13	388,1
325	A27-M2-B07	3	2,91	456,1		728	A17-M1-B24	3	1,89	382,1
326	A01-M1-B08	3	1,93	336,1		729	A18-M1-B24	3	2,25	399,1
327	A01-M2-B08	3	2,06	336,1		730	A04-M1-B24	3	2,29	381,1
328	A02-M1-B08	3	2,26	388,2		731	A20-M1-B24	3	2,46	431,1
329	A03-M1-B08	3	2,55	456,1		732	A21-M1-B24	3	1,74	319,1
330	A04-M1-B08	3	2,26	406,1		733	A22-M1-B24	3	2,71	499,1
331	A05-M1-B08	3	2,49	484,1		734	A23-M1-B24	3	2,41	397,1
332	A05-M2-B08	3	2,55	484,1		735	A24-M1-B24	3	2,29	417,1
333	A06-M1-B08	3	2,05	338,1		736	A25-M1-B24	3	2,51	449,1
334	A06-M2-B08	3	2,16	338,1		737	A26-M1-B24	3	1,95	333,1

ES 2 380 054 T3

335	A07-M1-B08	3	2,35	424,1		738	A02-M1-B25	3	2,63	372,2
336	A07-M2-B08	3	2,43	424,1		739	A05-M1-B25	3	2,89	468,1
337	A08-M1-B08	3	2,48	472,1		740	A06-M1-B25	3	2,41	322,1
338	A08-M2-B08	3	2,55	472,1		741	A08-M1-B25	3	2,87	456,1
339	A09-M1-B08	3	2,31	448,2		742	A10-M1-B25	3	2,73	426,1
340	A09-M2-B08	3	2,34	448,2		743	A11-M1-B25	3	2,66	438,2
341	A10-M1-B08	3	2,41	442,1		744	A14-M1-B25	3	2,38	334,1
342	A10-M2-B08	3	2,44	442,1		745	A15-M1-B25	3	2,62	417,1
343	A11-M1-B08	3	2,36	454,2		746	A16-M1-B25	3	2,5	397,2
344	A11-M2-B08	3	2,4	454,2		747	A17-M1-B25	3	2,31	391,2
345	A12-M1-B08	3	2,24	364,2		748	A18-M1-B25	3	2,61	408,1
346	A12-M2-B08	3	2,27	364,2		749	A04-M1-B25	3	2,65	390,2
347	A13-M1-B08	3	2,63	518,2		750	A20-M1-B25	3	2,8	440,2
348	A14-M1-B08	3	2,27	350,1		751	A21-M1-B25	3	2,21	328,1
349	A15-M1-B08	3	2,51	433,1		752	A22-M1-B25	3	3,02	508,1
350	A16-M1-B08	3	2,39	413,2		753	A23-M1-B25	3	2,77	406,1
351	A17-M1-B08	3	2,19	407,2		754	A24-M1-B25	3	2,65	426,1
352	A18-M2-B08	3	2,57	424,1		755	A25-M1-B25	3	2,83	458,1
353	A18-M1-B08	3	2,49	424,1		756	A26-M1-B25	3	2,35	342,2
354	A20-M1-B08	3	2,69	456,1		757	A14-M1-B26	3	3,49	328,2
355	A21-M1-B08	3	2,09	344,1		758	A15-M1-B26	3	3,53	411,2
356	A22-M1-B08	3	2,92	524,1		759	A16-M1-B26	3	3,49	391,2
357	A23-M1-B08	3	2,65	422,1		760	A17-M1-B26	3	3,39	385,2
358	A24-M1-B08	3	2,53	422,1		761	A20-M1-B26	3	3,77	434,2
359	A25-M1-B08	3	2,73	474,1		762	A21-M1-B26	3	3,31	322,2
360	A26-M1-B08	3	2,23	358,1		763	A23-M1-B26	3	3,8	400,2
361	A27-M2-B08	3	2,58	432,2		764	A24-M1-B26	3	3,61	420,2
362	A01-M1-B09	3	2,23	348,2		765	A25-M1-B26	3	3,79	452,2
363	A01-M2-B09	3	2,37	348,2		766	A26-M1-B26	3	3,45	336,2
364	A02-M1-B09	3	2,55	400,2		767	A02-M1-B27	3	2,5	404,2
365	A02-M2-B09	3	2,63	400,2		768	A05-M1-B27	3	2,75	500,1
366	A03-M1-B09	3	2,82	468,1		769	A06-M1-B27	3	2,27	354,1
367	A03-M2-B09	3	2,89	468,1		770	A08-M1-B27	3	2,74	488,1

ES 2 380 054 T3

368	A04-M1-B09	3	2,55	418,2		771	A10-M1-B27	3	2,61	458,1
369	A04-M2-B09	3	2,63	418,2		772	A11-M1-B27	3	2,54	470,1
370	A05-M1-B09	3	2,75	496,1		773	A12-M1-B27	3	2,38	380,2
371	A05-M2-B09	3	2,81	496,1		774	A14-M1-B27	3	2,25	366,1
372	A06-M1-B09	3	2,38	350,2		775	A15-M1-B27	3	2,49	449,1
373	A06-M2-B09	3	2,48	350,2		776	A16-M1-B27	3	2,37	429,1
374	A07-M1-B09	3	2,61	436,2		777	A17-M1-B27	3	2,17	423,1
375	A07-M2-B09	3	2,7	436,2		778	A18-M1-B27	3	2,47	440,1
376	A08-M1-B09	3	2,72	484,2		779	A04-M1-B27	3	2,51	422,1
377	A08-M2-B09	3	2,79	484,2		780	A20-M1-B27	3	2,66	472,1
378	A09-M1-B09	3	2,57	460,2		781	A21-M1-B27	3	2,06	360,1
379	A09-M2-B09	3	2,63	460,2		782	A22-M1-B27	3	2,89	540,1
380	A10-M1-B09	3	2,66	454,2		783	A23-M1-B27	3	2,63	438,1
381	A10-M2-B09	3	2,71	454,2		784	A24-M1-B27	3	2,51	458,1
382	A11-M1-B09	3	2,59	466,2		785	A25-M1-B27	3	2,7	490,4
383	A11-M2-B09	3	2,7	466,2		786	A26-M1-B27	3	2,22	374,4
384	A12-M1-B09	3	2,51	376,2		787	A02-M1-B28	3	2,65	541,2
385	A12-M2-B09	3	2,57	376,2		788	A05-M1-B28	3	2,86	637,1
386	A13-M1-B09	3	2,85	530,2		789	A06-M1-B28	3	2,47	491,2
387	A13-M2-B09	3	2,89	530,2		790	A08-M1-B28	3	2,85	625,2
388	A14-M1-B09	3	2,6	362,2		791	A10-M1-B28	3	2,73	595,2
389	A15-M1-B09	3	2,8	445,2		792	A11-M1-B28	3	2,68	607,2
390	A16-M1-B09	3	2,69	425,2		793	A12-M1-B28	3	2,56	517,2
391	A17-M1-B09	3	2,53	419,2		794	A14-M1-B28	3	2,44	503,2
392	A18-M2-B09	3	2,9	436,2		795	A15-M1-B28	3	2,63	586,2
393	A18-M1-B09	3	2,81	436,2		796	A16-M1-B28	3	2,54	566,2
394	A20-M1-B09	3	2,99	468,2		797	A17-M1-B28	3	2,37	560,2
395	A21-M1-B09	3	2,44	356,2		798	A18-M1-B28	3	2,63	577,2
396	A22-M1-B09	3	3,19	536,2		799	A04-M1-B28	3	2,65	559,2
397	A23-M1-B09	3	2,97	434,2		800	A20-M1-B28	3	2,79	609,2
398	A24-M1-B09	3	2,83	454,2		801	A21-M1-B28	3	2,31	497,2
399	A25-M1-B09	3	3,03	486,2		802	A22-M1-B28	3	3	677,2
400	A26-M1-B09	3	2,56	370,2		803	A23-M1-B28	3	2,76	575,1

401	A27-M2-B09	3	2,9	444,2		804	A24-M1-B28	3	2,65	595,2
402	A01-M1-B10	3	1,73	352,1		805	A25-M1-B28	3	2,83	627,2
403	A01-M2-B10	3	1,88	352,1		806	A26-M1-B28	3	2,42	511,6

Ejemplo 12

1-(6-benciloxi-1H-indazol-3-il)-3-butylurea

- 5 Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 μ l de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.
- 10 La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.
- Se suspendieron 40 mg de la resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, T.r. HLPC, procedimiento 1: 7,64 $[M+H]^+$ = 394.
- 15 La resina obtenida en esta primera etapa (300 mg, aproximadamente 0,25 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 400 μ l de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo antes de secar al vacío.
- 20 La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.
- Compuesto escindido: 6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: T.r. HLPC, procedimiento 1: 5,99 $[M+H]^+$ = 264; $[M-H]^-$ = 262.
- Una muestra de la resina obtenida en la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2 ml de dimetilformamida, y se añadió isocianato de N-butilo (28 μ l, aproximadamente 5 eq.). La suspensión se calentó hasta 25 50 °C. La agitación y el calentamiento se mantuvieron durante 60 horas, después la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano antes de secar al vacío.
- La resina obtenida en la tercera etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 μ l de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con 30 diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.
- Compuesto escindido: 1-butyl-3-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)urea: T.r. HLPC, procedimiento 1: 3,87 $[M+H]^+$ = 249; $[M-H]^-$ = 247.
- La resina obtenida en la cuarta etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, y después se añadieron 43 μ l de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (aproximadamente 1,5 eq.) y 57 de μ l de bromuro de bencilo (aproximadamente 6 eq.). La suspensión se agitó 35 durante 16 horas. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.
- Se suspendieron 100 mg de la resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperó el compuesto del título.
- 40 1-(6-benciloxi-1H-indazol-3-il)-3-butylurea: T.r. HLPC, procedimiento 3: 2,3 $[M+H]^+$ = 339,3.

Procediendo de una manera similar al ejemplo 12, 2-(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)oxi]-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona se unieron a un soporte de resina y después, siguiendo el esquema sintético descrito, se sintetizaron los siguientes productos:

1-(5-benciloxi-1H-indazol-3-il)-3-butilurea: T.r. HPLC, procedimiento 3: 2,25 [M+H]⁺ = 339,3.

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

2-((3-[(bencilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il)oxi]butanoato de metilo: T.r. HPLC, procedimiento 2: 8,19 [M+H]⁺ = 383,2.

10 N-isopropil-N'-{5-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}urea: T.r. HPLC, procedimiento 2: 7,84 [M+H]⁺ = 394,2.

2-((3-[(isopropilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il)oxi]-N-fenilpropanamida: T.r. HPLC, procedimiento 2: 7,76 [M+H]⁺ = 382,2.

2-((3-[(isopropilamino)carbonil]amino)-1H-indazol-5-il)oxi]butanoato de metilo: T.r. HPLC, procedimiento 2: 7,65 [M+H]⁺ = 335,2.

15 N-isopropil-N'-{6-[(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-il}urea: T.r. HPLC, procedimiento 2: 7,89 [M+H]⁺ = 394,2.

Procediendo de la misma manera (ejemplo 12), se sintetizaron 506 productos en paralelo y se codifican en la tabla XII, tal como se indicó anteriormente; se indican los tiempos de retención de HPLC relacionados y [M+H]⁺ encontrado experimentalmente. Las entradas 1-43, 217-237, 321-349, 448-466 y 480-492 se ofrecen como referencia.

Tabla XII

Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A38-M1-B82	2	9,11	373,2	254	A14-M1-B69	3	2,52	349,2
2	A29-M1-B82	2	8,3	428,2	255	A15-M1-B69	3	2,74	432,2
3	A35-M1-B82	2	8,18	416,2	256	A16-M1-B69	3	2,64	412,2
4	A38-M1-B83	2	9,09	387,2	257	A17-M1-B69	3	2,46	406,2
5	A29-M1-B83	2	8,3	442,2	258	A18-M2-B69	3	2,77	423,2
6	A35-M1-B83	2	8,26	430,2	259	A18-M1-B69	3	2,75	423,2
7	A39-M1-B83	2	8,47	431,2	260	A20-M1-B69	3	2,93	455,2
8	A40-M1-B83	2	9,05	470,2	261	A21-M1-B69	3	2,37	343,1
9	A38-M1-B68	2	8,75	339,2	262	A22-M1-B69	3	3,13	523,1
10	A03-M1-B68	2	9,32	393,1	263	A23-M1-B69	3	2,91	421,1
11	A40-M1-B68	2	8,74	422,2	264	A24-M1-B69	3	2,79	441,1
12	A35-M2-B82	2	8,31	416,2	265	A25-M1-B69	3	2,97	473,2
13	A32-M2-B82	1	6,01	369,1	266	A26-M1-B69	3	2,51	357,2
14	A39-M2-B82	2	8,54	417,1	267	A27-M2-B69	3	2,77	431,2
15	A40-M2-B82	2	9,09	456,2	268	A01-M1-B70	3	2,2	373,1
16	A38-M2-B83	2	9,15	387,2	269	A01-M2-B70	3	2,22	373,1

ES 2 380 054 T3

17	A45-M2-B83	2	9,31	477,2		270	A02-M1-B70	3	2,44	425,1
18	A03-M2-B83	2	9,61	441,1		271	A03-M1-B70	3	2,7	493,1
19	A29-M2-B83	2	8,35	442,2		272	A04-M1-B70	3	2,45	443,1
20	A31-M2-B83	2	8,64	351,2		273	A05-M1-B70	3	2,63	521
21	A44-M2-B83	2	8,77	435,1		274	A05-M2-B70	3	2,61	521
22	A46-M2-B83	2	8,69	461,2		275	A06-M1-B70	3	2,27	375,1
23	A35-M2-B83	2	8,33	430,2		276	A06-M2-B70	3	2,33	375,1
24	A32-M2-B83	1	5,7	383,2		277	A07-M2-B70	3	2,55	461,1
25	A41-M2-B83	2	9,02	477,2		278	A08-M1-B70	3	2,61	509,1
26	A39-M2-B83	2	8,57	431,2		279	A09-M2-B70	3	2,48	485,2
27	A40-M2-B83	2	9,12	470,2		280	A10-M1-B70	3	2,57	479,1
28	A38-M2-B68	2	8,82	339,2		281	A10-M2-B70	3	2,56	479,1
29	A03-M2-B68	2	9,35	393,1		282	A11-M1-B70	3	2,51	491,1
30	A31-M2-B68	2	8,12	303,2		283	A11-M2-B70	3	2,52	491,1
31	A44-M2-B68	2	8,37	387,1		284	A12-M1-B70	3	2,41	401,1
32	A46-M2-B68	2	8,28	413,2		285	A12-M2-B70	3	2,43	401,1
33	A35-M2-B68	2	7,86	382,2		286	A13-M1-B70	3	2,76	555,1
34	A32-M2-B68	1	4,88	335,2		287	A14-M1-B70	3	2,5	387,1
35	A41-M2-B68	2	8,68	429,2		288	A18-M2-B70	3	2,71	461,1
36	A39-M2-B68	2	8,15	383,2		289	A01-M1-B71	3	1,96	339,1
37	A30-M2-B82	1	7,23	373,2		290	A02-M1-B71	3	2,27	391,1
38	A29-M1-B82	1	5,39	337,2		291	A02-M2-B71	3	2,33	391,1
39	A03-M1-B82	1	7,84	427,1		292	A03-M1-B71	3	2,55	459,1
40	A30-M2-B82	1	7,19	373,2		293	A03-M2-B71	3	2,58	459,1
41	A31-M2-B82	2	8,58	337,2		294	A04-M1-B71	3	2,28	409,1
42	A29-M2-B82	2	8,32	428,2		295	A04-M2-B71	3	2,34	409,1
43	A03-M2-B82	2	9,58	427,1		296	A05-M1-B71	3	2,49	487,1
44	A01-M1-B62	3	1,99	337,1		297	A05-M2-B71	3	2,52	487,1
45	A02-M1-B62	3	2,31	389,2		298	A06-M1-B71	3	2,09	341,1
46	A03-M1-B62	3	2,64	457,1		299	A08-M2-B71	3	2,52	475,1
47	A03-M2-B62	3	2,64	457,1		300	A09-M1-B71	3	2,31	451,2
48	A04-M1-B62	3	2,32	407,1		301	A10-M1-B71	3	2,42	445,1
49	A05-M1-B62	3	2,57	485,1		302	A11-M1-B71	3	2,36	457,1

ES 2 380 054 T3

50	A05-M2-B62	3	2,58	485,1		303	A11-M2-B71	3	2,37	457,1
51	A06-M1-B62	3	2,12	339,1		304	A12-M1-B71	3	2,24	367,1
52	A06-M2-B62	3	2,2	339,1		305	A12-M2-B71	3	2,25	367,1
53	A07-M1-B62	3	2,44	425,1		306	A13-M2-B71	3	2,54	521,2
54	A07-M2-B62	3	2,46	425,1		307	A14-M1-B71	3	2,29	353,1
55	A08-M1-B62	3	2,62	473,1		308	A15-M1-B71	3	2,51	436,1
56	A08-M2-B62	3	2,57	473,1		309	A16-M1-B71	3	2,41	416,1
57	A09-M1-B62	3	2,35	449,1		310	A17-M1-B71	3	2,21	410,2
58	A09-M2-B62	3	2,38	449,1		311	A18-M2-B71	3	2,53	427,1
59	A10-M1-B62	3	2,15	443,1		312	A18-M1-B71	3	2,49	427,1
60	A11-M1-B62	3	2,4	455,1		313	A20-M1-B71	3	2,69	459,1
61	A11-M2-B62	3	2,43	455,1		314	A21-M1-B71	3	2,13	347,1
62	A12-M1-B62	3	2,28	365,2		315	A22-M1-B71	3	2,91	527,1
63	A13-M2-B62	3	2,61	519,2		316	A23-M1-B71	3	2,65	425,1
64	A14-M1-B62	3	2,33	351,1		317	A24-M1-B71	3	2,54	445,1
65	A14-M2-B62	3	2,41	351,1		318	A25-M1-B71	3	2,72	477,1
66	A15-M1-B62	3	2,55	434,1		319	A26-M1-B71	3	2,26	361,1
67	A16-M1-B62	3	2,45	414,1		320	A27-M2-B71	3	2,54	435,2
68	A17-M1-B62	3	2,24	408,2		321	A01-M1-B72	3	1,88	287,1
69	A18-M2-B62	3	2,62	425,1		322	A03-M1-B72	3	2,55	407,1
70	A18-M1-B62	3	2,53	425,1		323	A04-M1-B72	3	2,26	357,2
71	A20-M1-B62	3	2,75	457,1		324	A04-M2-B72	3	2,31	357,2
72	A21-M1-B62	3	2,15	345,1		325	A05-M1-B72	3	2,48	435,1
73	A22-M1-B62	3	2,96	525,1		326	A05-M2-B72	3	2,53	435,1
74	A23-M1-B62	3	2,7	423,1		327	A06-M1-B72	3	2,03	289,2
75	A24-M1-B62	3	2,58	443,1		328	A07-M1-B72	3	2,33	375,2
76	A25-M1-B62	3	2,78	475,1		329	A08-M2-B72	3	2,5	423,2
77	A26-M1-B62	3	2,31	359,1		330	A09-M1-B72	3	2,27	399,2
78	A01-M1-B63	3	2,09	321,1		331	A10-M1-B72	3	2,39	393,1
79	A02-M1-B63	3	2,47	373,2		332	A11-M1-B72	3	2,34	405,2
80	A03-M1-B63	3	2,75	441,1		333	A11-M2-B72	3	2,34	405,2
81	A04-M1-B63	3	2,72	441,1		334	A12-M1-B72	3	2,19	315,2
82	A04-M1-B63	3	2,42	391,1		335	A12-M2-B72	3	21	315,2

ES 2 380 054 T3

83	A04-M2-B63	3	2,44	391,1		336	A13-M1-B72	3	2,62	469,2
84	A05-M1-B63	3	2,68	469,1		337	A14-M1-B72	3	2,21	301,2
85	A06-M1-B63	3	2,23	323,1		338	A15-M1-B72	3	2,47	384,2
86	A07-M2-B63	3	2,49	409,1		339	A16-M1-B72	3	2,35	364,2
87	A08-M1-B63	3	2,67	457,1		340	A17-M1-B72	3	2,13	358,2
88	A08-M2-B63	3	2,64	457,1		341	A18-M2-B72	3	2,49	375,2
89	A09-M1-B63	3	2,44	433,2		342	A18-M1-B72	3	2,45	375,2
90	A10-M1-B63	3	2,56	427,1		343	A20-M1-B72	3	2,66	407,2
91	A11-M1-B63	3	2,49	439,2		344	A21-M1-B72	3	2,03	295,1
92	A12-M1-B63	3	2,37	349,2		345	A22-M1-B72	3	2,9	475,1
93	A13-M2-B63	3	2,69	503,2		346	A23-M1-B72	3	2,61	373,1
94	A14-M1-B63	3	2,41	335,1		347	A24-M1-B72	3	2,5	393,1
95	A15-M1-B63	3	2,65	418,1		348	A25-M1-B72	3	2,7	425,2
96	A16-M1-B63	3	2,53	398,2		349	A26-M1-B72	3	2,17	309,2
97	A17-M1-B63	3	2,35	392,2		350	A01-M1-B73	3	2,19	361,1
98	A18-M2-B63	3	2,67	409,1		351	A02-M1-B73	3	2,51	413,1
99	A18-M1-B63	3	2,64	409,1		352	A06-M1-B73	3	2,33	363,1
100	A20-M1-B63	3	2,83	441,1		353	A07-M1-B73	3	2,6	449,1
101	A21-M1-B63	3	2,36	329,1		354	A07-M2-B73	3	2,57	449,1
102	A22-M1-B63	3	3,05	509,1		355	A08-M2-B73	3	2,7	497,1
103	A23-M1-B63	3	2,81	407,1		356	A10-M1-B73	3	2,63	467,1
104	A24-M1-B63	3	2,67	427,1		357	A11-M1-B73	3	2,57	479,1
105	A25-M1-B63	3	2,87	459,1		358	A11-M2-B73	3	2,58	479,1
106	A26-M1-B63	3	2,4	343,1		359	A12-M1-B73	3	2,47	389,1
107	A01-M1-B64	3	2,17	341,1		360	A12-M2-B73	3	2,49	389,1
108	A02-M1-B64	3	2,49	393,1		361	A13-M2-B73	3	2,77	543,1
109	A04-M1-B64	3	2,49	411,1		362	A14-M1-B73	3	2,55	375,1
110	A05-M1-B64	3	2,72	489		363	A18-M2-B73	3	2,77	449,1
111	A06-M1-B64	3	2,31	343,1		364	A27-M2-B73	3	2,78	457,1
112	A07-M1-B64	3	2,56	429,1		365	A01-M1-B74	3	2,08	367,1
113	A08-M1-B64	3	2,67	477,1		366	A01-M2-B74	3	2,11	367,1
114	A08-M2-B64	3	2,67	477,1		367	A02-M1-B74	3	2,39	419,2
115	A09-M1-B64	3	2,51	453,1		368	A02-M2-B74	3	2,41	419,2

ES 2 380 054 T3

116	A09-M2-B64	3	2,56	453,1		369	A03-M1-B74	3	2,67	487,1
117	A10-M1-B64	3	2,62	447,1		370	A04-M1-B74	3	2,4	437,2
118	A11-M1-B64	3	2,55	459,1		371	A04-M2-B74	3	2,41	437,2
119	A11-M2-B64	3	2,59	459,1		372	A05-M1-B74	3	2,59	515,1
120	A12-M1-B64	3	2,46	369,1		373	A05-M2-B74	3	2,6	515,1
121	A13-M2-B64	3	2,78	523,1		374	A06-M1-B74	3	2,21	369,1
122	A14-M1-B64	3	2,51	355,1		375	A06-M2-B74	3	2,23	369,1
123	A15-M1-B64	3	2,72	438,1		376	A07-M1-B74	3	2,49	455,1
124	A16-M1-B64	3	2,63	418,1		377	A07-M2-B74	3	1,18	455,1
125	A17-M1-B64	3	2,43	412,1		378	A08-M1-B74	3	2,58	503,1
126	A18-M2-B64	3	2,77	429,1		379	A08-M2-B74	3	2,6	503,1
127	A18-M1-B64	3	2,72	429,1		380	A09-M1-B74	3	2,37	479,2
128	A20-M1-B64	3	2,91	461,1		381	A09-M2-B74	3	2,4	479,2
129	A21-M1-B64	3	2,36	349,1		382	A11-M1-B74	3	2,41	485,2
130	A22-M1-B64	3	3,12	529,1		383	A11-M2-B74	3	2,44	485,2
131	A23-M1-B64	3	2,89	427,1		384	A12-M1-B74	3	2,29	395,2
132	A24-M1-B64	3	2,75	447,1		385	A12-M2-B74	3	2,33	395,2
133	A25-M1-B64	3	2,95	479,1		386	A13-M2-B74	3	2,62	549,2
134	A26-M1-B64	3	2,5	363,1		387	A13-M1-B74	3	2,69	549,2
135	A01-M1-B65	3	2,35	383,1		388	A14-M1-B74	3	2,35	381,1
136	A02-M1-B65	3	2,64	435,2		389	A14-M2-B74	3	2,43	381,1
137	A04-M1-B65	3	2,63	453,2		390	A15-M1-B74	3	2,58	464,1
138	A05-M1-B65	3	2,83	531,1		391	A16-M1-B74	3	2,47	444,2
139	A06-M1-B65	3	2,47	385,2		392	A17-M1-B74	3	2,28	438,2
140	A07-M2-B65	3	2,68	471,2		393	A18-M2-B74	3	2,61	455,1
141	A08-M1-B65	3	2,79	519,2		394	A18-M1-B74	3	2,56	455,1
142	A09-M1-B65	3	2,65	495,2		395	A21-M1-B74	3	2,2	375,1
143	A09-M2-B65	3	2,67	495,2		396	A22-M1-B74	3	2,97	555,1
144	A10-M1-B65	3	2,75	489,1		397	A23-M1-B74	3	2,73	453,1
145	A11-M1-B65	3	2,67	501,2		398	A24-M1-B74	3	2,6	473,1
146	A11-M2-B65	3	2,7	501,2		399	A25-M1-B74	3	2,8	505,1
147	A12-M1-B65	3	2,6	411,2		400	A26-M1-B74	3	2,33	389,2
148	A14-M1-B65	3	2,71	397,2		401	A02-M1-B75	3	2,69	405,1

ES 2 380 054 T3

149	A16-M1-B65	3	2,8	460,2		402	A05-M1-B75	3	2,93	501
150	A17-M1-B65	3	2,64	454,2		403	A06-M1-B75	3	2,48	355,1
151	A18-M1-B65	3	2,89	471,2		404	A08-M1-B75	3	2,93	489,1
152	A20-M1-B65	3	3,07	503,2		405	A10-M1-B75	3	2,79	459,1
153	A21-M1-B65	3	2,57	391,1		406	A11-M1-B75	3	2,74	471,1
154	A22-M1-B65	3	3,25	571,1		407	A12-M1-B75	3	2,58	381,1
155	A23-M1-B65	3	3,05	469,1		408	A14-M1-B75	3	2,44	367,1
156	A24-M1-B65	3	2,93	489,1		409	A15-M1-B75	3	2,66	450,1
157	A25-M1-B65	3	3,1	521,2		410	A16-M1-B75	3	2,57	430,1
158	A26-M1-B65	3	2,69	405,2		411	A17-M1-B75	3	2,38	424,1
159	A01-M1-B66	3	1,89	349,1		412	A18-M1-B75	3	2,65	441,1
160	A04-M1-B66	3	2,22	419,1		413	A04-M1-B75	3	2,7	423,1
161	A06-M1-B66	3	2,02	351,1		414	A20-M1-B75	3	2,87	473,1
162	A06-M2-B66	3	2,06	351,1		415	A21-M1-B75	3	2,31	361,1
163	A08-M1-B66	3	2,45	485,1		416	A22-M1-B75	3	3,08	541,1
164	A09-M1-B66	3	2,24	461,2		417	A23-M1-B75	3	2,83	439,1
165	A09-M2-B66	3	2,82	461,2		418	A24-M1-B75	3	2,71	459,1
166	A11-M1-B66	3	2,31	467,1		419	A25-M1-B75	3	2,9	491,1
167	A11-M2-B66	3	2,34	467,1		420	A26-M1-B75	3	2,43	375,1
168	A12-M1-B66	3	2,16	377,2		421	A14-M1-B76	3	2,58	389,1
169	A12-M2-B66	3	2,21	377,2		422	A15-M1-B76	3	2,77	472,1
170	A14-M1-B66	3	2,22	363,1		423	A16-M1-B76	3	2,69	452,1
171	A15-M1-B66	3	2,46	446,1		424	A17-M1-B76	3	2,51	446,1
172	A16-M1-B66	3	2,35	426,1		425	A18-M1-B76	3	2,77	463,1
173	A17-M1-B66	3	2,13	420,2		426	A20-M1-B76	3	2,96	495,1
174	A18-M2-B66	3	2,51	437,1		427	A21-M1-B76	3	2,45	383,1
175	A18-M1-B66	3	2,44	437,1		428	A22-M1-B76	3	3,15	563,1
176	A20-M1-B66	3	2,65	469,1		429	A23-M1-B76	3	2,93	461,1
177	A21-M1-B66	3	2,06	357,1		430	A24-M1-B76	3	2,8	481,1
178	A22-M1-B66	3	2,87	537,1		431	A25-M1-B76	3	2,99	513,1
179	A24-M1-B66	3	2,49	455,1		432	A26-M1-B76	3	2,57	397,1
180	A25-M1-B66	3	2,69	487,1		433	A06-M1-B77	3	2,47	327,1
181	A26-M1-B66	3	2,19	371,1		434	A08-M1-B77	3	2,89	461,1

ES 2 380 054 T3

182	A27-M2-B66	3	2,51	445,2		435	A11-M1-B77	3	2,69	443,1
183	A01-M1-B67	3	1,91	335,1		436	A12-M1-B77	3	2,54	353,1
184	A01-M2-B67	3	2,01	335,1		437	A14-M1-B77	3	2,4	339,1
185	A02-M1-B67	3	2,26	387,1		438	A16-M1-B77	3	2,53	402,1
186	A02-M2-B67	3	2,35	387,1		439	A17-M1-B77	3	2,34	396,1
187	A03-M1-B67	3	2,56	455,1		440	A18-M1-B77	3	2,62	413,1
188	A03-M2-B67	3	2,59	455,1		441	A04-M1-B77	3	2,67	395,1
189	A04-M1-B67	3	2,27	405,1		442	A20-M1-B77	3	2,83	445,1
190	A04-M2-B67	3	2,36	405,1		443	A22-M1-B77	3	3,05	513,1
191	A05-M1-B67	3	2,48	483		444	A23-M1-B77	3	2,79	411,1
192	A06-M1-B67	3	2,05	337,1		445	A24-M1-B77	3	2,66	431,1
193	A06-M2-B67	3	2,16	337,1		446	A25-M1-B77	3	2,86	463,1
194	A08-M2-B67	3	2,55	471,1		447	A26-M1-B77	3	2,39	347,1
195	A09-M1-B67	3	2,3	447,2		448	A02-M1-B78	3	2,55	387,2
196	A09-M2-B67	3	2,34	447,2		449	A05-M1-B78	3	2,79	483,1
197	A10-M1-B67	3	2,4	441,1		450	A06-M1-B78	3	2,35	337,2
198	A11-M1-B67	3	2,35	453,1		451	A08-M1-B78	3	2,79	471,2
199	A11-M2-B67	3	2,4	453,1		452	A10-M1-B78	3	2,67	441,1
200	A12-M1-B67	3	2,21	363,1		453	A11-M1-B78	3	2,63	453,2
210	A12-M2-B67	3	2,27	363,1		454	A12-M1-B78	3	2,45	363,2
202	A13-M2-B67	3	2,59	517,1		455	A14-M1-B78	3	2,33	349,2
203	A14-M1-B67	3	2,27	349,1		456	A16-M1-B78	3	2,45	412,2
204	A15-M1-B67	3	2,51	432,1		457	A17-M1-B78	3	2,27	406,2
205	A16-M1-B67	3	2,38	412,1		458	A18-M1-B78	3	2,53	423,2
206	A17-M1-B67	3	2,18	406,1		459	A04-M1-B78	3	2,57	405,2
207	A18-M2-B67	3	2,54	423,1		460	A20-M1-B78	3	2,73	455,2
208	A18-M1-B67	3	2,49	423,1		461	A21-M1-B78	3	2,2	343,1
209	A20-M1-B67	3	2,7	455,1		462	A22-M1-B78	3	2,95	523,1
210	A21-M1-B67	3	2,07	343,1		463	A23-M1-B78	3	2,69	421,1
211	A22-M1-B67	3	2,93	523,1		464	A24-M1-B78	3	2,57	441,1
212	A23-M1-B67	3	2,66	421,1		465	A25-M1-B78	3	2,77	473,2
213	A24-M1-B67	3	2,53	441,1		466	A26-M1-B78	3	2,32	357,2
214	A25-M1-B67	3	2,74	473,1		467	A05-M1-B79	3	2,76	485,1

ES 2 380 054 T3

215	A26-M1-B67	3	2,22	357,1		468	A06-M1-B79	3	2,28	339,1
216	A27-M2-B67	3	2,54	431,2		469	A08-M1-B79	3	2,76	473,1
217	A01-M1-B68	3	1,79	273,1		470	A12-M1-B79	3	2,4	365,2
218	A02-M1-B68	3	2,1	325,2		471	A14-M1-B79	3	2,27	351,1
219	A03-M1-B68	3	2,48	393,1		472	A17-M1-B79	3	2,2	408,2
220	A04-M1-B68	3	2,11	343,1		473	A04-M1-B79	3	2,53	407,1
221	A04-M2-B68	3	2,15	343,1		474	A20-M1-B79	3	2,69	457,1
222	A05-M1-B68	3	2,4	421,1		475	A22-M1-B79	3	2,91	525,1
223	A06-M1-B68	3	1,87	275,1		476	A23-M1-B79	3	2,65	423,1
224	A11-M1-B68	3	2,22	391,2		477	A24-M1-B79	3	2,53	443,1
225	A13-M1-B68	3	2,51	455,2		478	A25-M1-B79	3	2,73	475,1
226	A14-M1-B68	3	2,04	287,1		479	A26-M1-B79	3	2,24	359,1
227	A15-M1-B68	3	2,35	370,1		480	A05-M1-B80	3	2,75	499,1
228	A16-M1-B68	3	2,2	350,2		481	A06-M1-B80	3	2,29	353,1
229	A17-M1-B68	3	1,97	344,2		482	A08-M1-B80	3	2,75	487,1
230	A18-M2-B68	3	2,35	361,1		483	A11-M1-B80	3	2,57	469,1
231	A18-M1-B68	3	2,31	361,1		484	A14-M1-B80	3	2,27	365,1
232	A20-M1-B68	3	2,53	393,1		485	A17-M1-B80	3	2,2	422,1
233	A21-M1-B68	3	1,83	281,1		486	A04-M1-B80	3	2,52	421,1
234	A22-M1-B68	3	2,78	461,1		487	A20-M1-B80	3	2,69	471,1
235	A23-M1-B68	3	2,48	359,1		488	A22-M1-B80	3	2,91	539,1
236	A24-M1-B68	3	2,37	379,1		489	A23-M1-B80	3	2,65	437,1
237	A26-M1-B68	3	1,99	295,1		490	A24-M1-B80	3	2,53	457,1
238	A01-M1-B69	3	2,24	335,1		491	A25-M1-B80	3	2,73	489,1
239	A01-M2-B69	3	2,26	335,1		492	A26-M1-B80	3	2,25	373,1
240	A02-M1-B69	3	2,52	387,2		493	A02-M1-B81	3	2,59	417,1
241	A03-M1-B69	3	2,81	455,1		494	A05-M1-B81	3	2,83	513
242	A04-M1-B69	3	2,52	405,2		495	A06-M1-B81	3	2,39	367,1
243	A05-M1-B69	3	2,73	483,1		496	A08-M1-B81	3	2,83	501,1
244	A05-M2-B69	3	2,15	483,1		497	A11-M1-B81	3	2,64	483,1
245	A06-M1-B69	3	2,33	337,2		498	A12-M1-B81	3	2,47	393,1
246	A06-M2-B69	3	2,38	337,2		499	A14-M1-B81	3	2,33	379,1
247	A08-M2-B69	3	2,71	471,2		500	A04-M1-B81	3	2,61	435,1

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

Ejemplo 13

3-metil-N-{5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}bencensulfonamida

- 5 Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 μ l de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.
- 10 La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.
- Se suspendieron 40 mg de la resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, T.r. HPLC, procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺ = 394.
- 15 La resina obtenida en esta primera etapa (500 mg, aproximadamente 0,42 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 630 μ l de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.
- La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.
- 20 2-[6-hidroxi-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,9 [M+H]⁺ = 280.
- Una muestra de la resina obtenida en la segunda etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, y después se añadieron 43 μ l de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (aproximadamente 1,5 eq.) y 65 de μ l de bromuro de 3-metilbencilo (aproximadamente 6 eq.). La suspensión se agitó durante 16 horas. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.
- 25 La resina obtenida en la tercera etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 100 μ l de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo antes de secar al vacío.
- 30 La resina obtenida en la cuarta etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano y se añadieron 90 mg de cloruro de m-toluensulfonilo (aproximadamente 6 eq.), 200 μ l de N,N'-diisopropiletilamina (aproximadamente 15 eq.) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La suspensión se dejó en agitación durante la noche. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol, y diclorometano, antes de secar al vacío.
- 35 La resina obtenida en la quinta etapa se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 μ l de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

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

3-metil-N-{5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il}bencensulfonamida: T.r. HPLC, procedimiento 2: 8,79 [M+H]⁺ = 408,1.

- 5 Procediendo de una manera análoga (ejemplo 13), se prepararon los siguientes compuestos de la tabla XIII. Las entradas 27-48, 141-173 y 312-331 se ofrecen como referencia.

Tabla XIII

Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A30-M2-B59	1	4,29	427,1	167	A21-M1-B46	3	1,97	315,1
2	A30-M2-B61	2	8,2	450,1	168	A22-M1-B46	3	2,83	495,1
3	A30-M2-B58	1	4,58	449,2	169	A23-M1-B46	3	2,57	393,1
4	A30-M2-B57	1	4,19	429,1	170	A24-M1-B46	3	2,45	413,1
5	A31-M2-B61	2	7,32	414,1	171	A25-M1-B46	3	2,65	445,1
6	A31-M2-B58	1	4,21	413,2	172	A26-M1-B46	3	2,13	329,1
7	A30-M1-B59	1	4,2	427,1	173	A27-M2-B46	3	2,44	403,2
8	A30-M1-B61	2	7,86	450,1	174	A01-M1-B47	3	2,11	375,0
9	A30-M1-B58	1	4,51	449,2	175	A02-M2-B47	3	2,47	427,1
10	A30-M1-B57	1	4,16	429,1	176	A09-M1-B47	3	2,43	487,1
11	A01-M1-B40	3	2,14	369,1	177	A09-M2-B47	3	2,46	487,1
12	A02-M1-B40	3	2,48	421,1	178	A10-M1-B47	3	2,53	481,0
13	A03-M1-B40	3	2,73	489,1	179	A11-M1-B47	3	2,47	493,1
14	A04-M1-B40	3	2,42	439,1	180	A11-M2-B47	3	2,51	493,1
15	A05-M1-B40	3	2,62	517,0	181	A12-M1-B47	3	2,38	403,1
16	A06-M1-B40	3	2,27	371,1	182	A13-M1-B47	3	2,73	557,1
17	A07-M1-B40	3	2,5	457,1	183	A14-M1-B47	3	2,44	389,1
18	A08-M1-B40	3	2,61	505,1	184	A15-M1-B47	3	2,64	472,1
19	A09-M1-B40	3	2,54	481,2	185	A16-M1-B47	3	2,53	452,1
20	A09-M2-B40	3	2,53	481,2	186	A17-M1-B47	3	2,35	446,1
21	A10-M1-B40	3	2,63	475,1	187	A18-M2-B47	3	2,71	463,1
22	A10-M2-B40	3	2,61	475,1	188	A18-M1-B47	3	2,63	463,1
23	A11-M1-B40	3	2,58	487,1	189	A20-M1-B47	3	2,82	495,1
24	A11-M2-B40	3	2,57	487,1	190	A21-M1-B47	3	2,27	383,1
25	A12-M1-B40	3	2,5	397,1	191	A23-M1-B47	3	2,79	461,0
26	A13-M1-B40	3	2,75	551,1	192	A24-M1-B47	3	2,67	481,0

ES 2 380 054 T3

27	A01-M1-B41	3	1,88	333,0		193	A25-M1-B47	3	2,88	513,1
28	A02-M1-B41	3	2,13	385,1		194	A26-M1-B47	3	2,4	397,1
29	A04-M1-B41	3	2,14	403,0		195	A02-M2-B48	3	2,29	409,1
30	A05-M1-B41	3	2,43	481,0		196	A05-M1-B48	3	2,46	505,0
31	A06-M1-B41	3	2	335,0		197	A05-M2-B48	3	2,48	505,0
32	A07-M1-B41	3	2,23	421,0		198	A06-M1-B48	3	2	359,1
33	A08-M1-B41	3	2,35	469,0		199	A08-M1-B48	3	2,48	493,1
34	A09-M1-B41	3	2,29	445,1		200	A10-M1-B48	3	2,34	463,1
35	A10-M1-B41	3	2,37	429,0		201	A11-M1-B48	3	2,3	475,1
36	A10-M2-B41	3	2,35	439,0		202	A11-M2-B48	3	2,33	475,1
37	A11-M1-B41	3	2,33	451,0		203	A12-M1-B48	3	2,18	385,1
38	A12-M2-B41	3	2,18	361,1		204	A13-M2-B48	3	2,51	539,1
39	A14-M1-B41	3	2,13	347,0		205	A13-M1-B48	3	2,55	539,1
40	A15-M1-B41	3	2,37	430,0		206	A14-M1-B48	3	2,21	371,1
41	A16-M1-B41	3	2,25	410,1		207	A15-M1-B48	3	2,45	454,1
42	A17-M1-B41	3	2,03	404,1		208	A16-M1-B48	3	2,32	434,1
43	A18-M1-B41	3	2,35	421,0		209	A17-M1-B48	3	2,12	428,1
44	A21-M1-B41	3	1,91	341,0		210	A18-M2-B48	3	2,5	445,1
45	A23-M1-B41	3	2,51	419,0		211	A18-M1-B48	3	2,41	445,1
46	A24-M1-B41	3	2,39	439,0		212	A21-M1-B48	3	2,01	365,1
47	A25-M1-B41	3	2,59	471,0		213	A22-M1-B48	3	2,83	545,1
48	A26-M1-B41	3	2,07	355,0		214	A23-M1-B48	3	2,57	443,1
49	A01-M1-B42	3	2,15	395,1		215	A24-M1-B48	3	2,46	463,1
50	A02-M1-B42	3	2,36	447,1		216	A25-M1-B48	3	2,67	495,1
51	A03-M1-B42	3	2,69	515,0		217	A26-M1-B48	3	2,17	379,1
52	A04-M1-B42	3	2,35	465,1		218	A27-M2-B48	3	2,47	453,1
53	A05-M1-B42	3	2,55	543,0		219	A09-M1-B49	3	2,58	507,0
54	A06-M1-B42	3	2,19	397,1		220	A02-M1-B50	3	2,5	393,1
55	A07-M1-B42	3	2,49	483,1		221	A05-M1-B50	3	2,73	489,0
56	A08-M1-B42	3	2,6	531,1		222	A06-M1-B50	3	2,27	343,1
57	A09-M1-B42	3	2,49	507,1		223	A08-M1-B50	3	2,74	477,1
58	A10-M1-B42	3	2,57	501,1		224	A10-M1-B50	3	2,6	447,1
59	A11-M1-B42	3	2,51	513,1		225	A11-M1-B50	3	2,55	459,1

ES 2 380 054 T3

60	A11-M2-B42	3	2,51	513,1		226	A12-M1-B50	3	2,4	369,1
61	A12-M1-B42	3	2,43	423,1		227	A14-M1-B50	3	2,25	355,1
62	A12-M2-B42	3	2,41	423,1		228	A15-M1-B50	3	2,5	438,1
63	A01-M1-B43	3	2,16	369,1		229	A16-M1-B50	3	2,38	418,1
64	A02-M1-B43	3	2,45	421,1		230	A18-M1-B50	3	2,47	429,1
65	A03-M1-B43	3	2,75	489,1		231	A04-M1-B50	3	2,49	411,1
66	A04-M1-B43	3	2,44	439,1		232	A20-M1-B50	3	2,67	461,1
67	A05-M1-B43	3	2,68	517,0		233	A21-M1-B50	3	2,11	349,1
68	A06-M1-B43	3	2,34	371,1		234	A22-M1-B50	3	2,88	529,1
69	A07-M1-B43	3	2,51	457,1		235	A24-M1-B50	3	2,62	427,1
70	A08-M1-B43	3	2,62	505,1		236	A24-M1-B50	3	2,51	447,1
71	A09-M1-B43	3	2,56	481,2		237	A25-M1-B50	3	2,71	479,1
72	A09-M2-B43	3	2,55	481,2		238	A26-M1-B50	3	2,21	363,1
73	A10-M1-B43	3	2,64	475,1		239	A02-M1-B51	3	2,42	398,1
74	A10-M2-B43	3	2,63	475,1		240	A05-M1-B51	3	2,67	494,0
75	A11-M1-B43	3	2,59	487,1		241	A06-M1-B51	3	2,18	348,1
76	A11-M2-B43	3	2,58	487,1		242	A08-M1-B51	3	2,68	482,1
77	A14-M1-B43	3	2,51	383,1		243	A10-M1-B51	3	2,53	452,1
78	A15-M1-B43	3	2,7	466,1		244	A11-M1-B51	3	2,49	464,1
79	A16-M1-B43	3	2,59	446,1		245	A12-M1-B51	3	2,32	374,1
80	A17-M1-B43	3	2,42	440,2		246	A14-M1-B51	3	2,17	360,1
81	A18-M2-B43	3	2,76	457,1		247	A15-M1-B51	3	2,42	443,1
82	A18-M1-B43	3	2,68	457,1		248	A16-M1-B51	3	2,3	423,1
83	A20-M1-B43	3	2,87	489,1		249	A17-M1-B51	3	2,11	471,1
84	A21-M1-B43	3	2,35	377,1		250	A18-M1-B51	3	2,4	434,1
85	A23-M1-B43	3	2,83	455,1		251	A04-M1-B51	3	2,43	416,1
86	A24-M1-B43	3	2,72	475,1		252	A20-M1-B51	3	2,6	466,1
87	A25-M1-B43	3	2,9	507,1		253	A21-M1-B51	3	2,01	354,1
88	A26-M1-B43	3	2,47	391,1		254	A22-M1-B51	3	2,82	534,1
89	A27-M2-B43	3	2,73	465,2		255	A23-M1-B51	3	2,55	432,1
90	A01-M1-B44	3	2,19	411,1		256	A24-M1-B51	3	2,43	452,1
91	A03-M1-B44	3	2,65	531,0		257	A25-M1-B51	3	2,64	484,1
92	A04-M1-B44	3	2,39	481,1		258	A26-M1-B51	3	2,13	368,1

ES 2 380 054 T3

93	A05-M1-B44	3	2,57	559,0		259	A02-M1-B52	3	2,77	441,1
94	A06-M1-B44	3	2,24	413,1		260	A05-M1-B52	3	3,01	537,0
95	A07-M1-B44	3	2,52	499,1		261	A06-M1-B52	3	2,59	391,1
96	A09-M1-B44	3	2,53	523,1		262	A08-M1-B52	3	2,99	525,1
97	A10-M1-B44	3	2,57	517,1		263	A10-M1-B52	3	2,86	495,1
98	A11-M1-B44	3	2,55	529,1		264	A11-M1-B52	3	2,79	507,1
99	A11-M2-B44	3	2,53	529,1		265	A12-M1-B52	3	2,69	417,1
100	A12-M1-B44	3	2,47	439,1		266	A14-M1-B52	3	2,56	403,1
101	A12-M2-B44	3	2,45	439,1		267	A16-M1-B52	3	2,65	466,1
102	A14-M1-B44	3	2,47	425,1		268	A17-M1-B52	3	2,47	460,1
103	A15-M1-B44	3	2,65	508,1		269	A04-M1-B52	3	2,77	459,1
104	A16-M1-B44	3	2,55	488,1		270	A20-M1-B52	3	2,93	509,1
105	A17-M1-B44	3	2,39	482,1		271	A21-M1-B52	3	2,4	397,1
106	A18-M2-B44	3	2,71	499,1		272	A22-M1-B52	3	3,13	577,1
107	A18-M1-B44	3	2,63	499,1		273	A23-M1-B52	3	2,89	475,1
108	A20-M1-B44	3	2,81	531,1		274	A24-M1-B52	3	2,77	495,1
109	A21-M1-B44	3	2,31	419,1		275	A25-M1-B52	3	2,97	527,1
110	A23-M1-B44	3	2,78	497,0		276	A26-M1-B52	3	2,52	411,1
111	A24-M1-B44	3	2,67	517,1		277	A02-M1-B53	3	2,9	403,2
112	A25-M1-B44	3	2,85	549,1		278	A05-M1-B53	3	3,15	499,1
113	A26-M1-B44	3	2,43	433,4		279	A06-M1-B53	3	2,69	353,2
114	A27-M2-B44	3	2,69	507,1		280	A08-M1-B53	3	3,11	487,2
115	A02-M1-B45	3	2,3	415,1		281	A10-M1-B53	3	2,99	457,2
116	A03-M1-B45	3	2,59	483,0		282	A11-M1-B53	3	2,93	469,2
117	A05-M1-B45	3	2,49	511,0		283	A12-M1-B53	3	2,81	379,2
118	A06-M1-B45	3	2,04	365,1		284	A14-M1-B53	3	2,66	365,2
119	A07-M1-B45	3	2,37	451,1		285	A16-M1-B53	3	2,75	428,2
120	A09-M1-B45	3	2,37	475,1		286	A17-M1-B53	3	2,58	422,2
121	A10-M1-B45	3	2,45	469,1		287	A18-M1-B53	3	2,87	439,2
122	A10-M2-B45	3	2,43	469,1		288	A04-M1-B53	3	2,91	421,2
123	A11-M1-B45	3	2,4	481,1		289	A20-M1-B53	3	3,07	471,2
124	A11-M2-B45	3	2,39	481,1		290	A21-M1-B53	3	2,49	359,2
125	A12-M2-B45	3	2,28	391,1		291	A22-M1-B53	3	3,27	539,2

ES 2 380 054 T3

126	A13-M2-B45	3	2,56	545,1		292	A23-M1-B53	3	3,05	437,2
127	A13-M1-B45	3	2,57	545,1		293	A24-M1-B53	3	2,9	457,2
128	A14-M1-B45	3	2,25	377,1		294	A25-M1-B53	3	3,09	489,2
129	A15-M1-B45	3	2,47	460,1		295	A26-M1-B53	3	2,62	373,2
130	A16-M1-B45	3	2,35	440,1		296	A02-M1-B54	3	2,33	439,1
131	A17-M1-B45	3	2,15	434,1		297	A06-M1-B54	3	2,09	389,1
132	A18-M2-B45	3	2,52	451,1		298	A08-M1-B54	3	2,61	523,1
133	A18-M1-B45	3	2,45	451,1		299	A10-M1-B54	3	2,45	493,1
134	A20-M1-B45	3	2,64	483,1		300	A11-M1-B54	3	2,41	505,1
135	A21-M1-B45	3	2,05	371,1		301	A12-M1-B54	3	2,24	415,1
136	A23-M1-B45	3	2,6	449,0		302	A14-M1-B54	3	2,09	401,1
137	A24-M1-B45	3	2,49	469,1		303	A17-M1-B54	3	2,05	458,1
138	A25-M1-B45	3	2,68	501,1		304	A18-M1-B54	3	2,32	475,1
139	A26-M1-B45	3	2,21	385,1		305	A04-M1-B54	3	2,33	457,1
140	A27-M2-B45	3	2,49	459,1		306	A20-M1-B54	3	2,51	507,1
141	A01-M1-B46	3	1,87	307,1		307	A22-M1-B54	3	2,74	575,1
142	A02-M1-B46	3	2,25	359,1		308	A23-M1-B54	3	2,45	473,1
143	A02-M2-B46	3	2,26	359,1		309	A24-M1-B54	3	2,36	493,1
144	A03-M1-B46	3	2,49	427,1		310	A25-M1-B54	3	2,56	525,1
145	A03-M2-B46	3	2,52	427,1		311	A26-M1-B54	3	2,04	409,1
146	A04-M1-B46	3	2,2	377,1		312	A02-M1-B55	3	2,59	429,1
147	A05-M1-B46	3	2,41	455,0		313	A06-M1-B55	3	2,39	379,1
148	A05-M2-B46	3	2,46	455,0		314	A08-M1-B55	3	2,83	513,1
149	A06-M1-B46	3	1,99	309,1		315	A10-M1-B55	3	2,69	483,1
150	A07-M1-B46	3	2,28	395,1		316	A11-M1-B55	3	2,64	495,1
151	A08-M1-B46	3	2,41	443,1		317	A12-M1-B55	3	2,51	405,1
152	A08-M2-B46	3	2,46	443,1		318	A14-M1-B55	3	2,39	391,1
153	A09-M1-B46	3	2,25	419,2		319	A04-M1-B55	3	2,59	447,1
154	A09-M2-B46	3	2,26	419,2		320	A20-M1-B55	3	2,75	497,1
155	A10-M1-B46	3	2,34	413,1		321	A21-M1-B55	3	2,23	385,1
156	A11-M1-B46	3	2,3	425,1		322	A22-M1-B55	3	2,96	565,1
157	A11-M2-B46	3	2,32	425,1		323	A23-M1-B55	3	2,71	463,1
158	A12-M1-B46	3	2,17	335,1		324	A24-M1-B55	3	2,6	483,1

159	A13-M2-B46	3	2,49	489,1		325	A25-M1-B55	3	2,79	515,1
160	A13-M1-B46	3	2,55	489,1		326	A26-M1-B55	3	2,35	399,1
161	A14-M1-B46	3	2,17	321,1		327	A20-M1-B56	3	2,61	498,1
162	A15-M1-B46	3	2,42	404,1		328	A23-M1-B56	3	2,57	464,1
163	A16-M1-B46	3	2,3	384,1		329	A24-M1-B56	3	2,46	484,1
164	A17-M1-B46	3	2,09	378,1		330	A25-M1-B56	3	2,66	516,1
165	A18-M2-B46	3	2,47	395,1		331	A26-M1-B56	3	2,15	400,1
166	A18-M1-B46	3	2,4	395,1						

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

5 Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(terc-butildimetilsilanilo)oxi]-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.

10 La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.

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

15 La resina obtenida en esta primera etapa (500 mg, aproximadamente 0,42 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 630 µl de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

20 La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

2-[6-hidroxi-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,9 [M+H]⁺ = 280.

25 Una muestra de la resina obtenida en la segunda etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 1,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. En un matraz de fondo redondo se disolvieron 209 mg de trifenilfosfina (0,8 mmol, aproximadamente 10 eq.) en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, y después se añadieron con cuidado 157 µl de azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 mmol, aproximadamente 10 eq.) y 145 µl de alcohol 3-metilbencílico (1,2 mmol, aproximadamente 15 eq.) a 0 °C. La disolución se dejó en agitación durante 2 hr y después se trasladó a la suspensión de la resina.

La suspensión se agitó durante la noche y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

30 El procedimiento se repitió dos veces.

35 La resina obtenida en la tercera etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 100 µl de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo antes de secar al vacío.

ES 2 380 054 T3

5 La resina obtenida en la cuarta etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano y se añadieron 111 mg de cloruro de 4-terc-butilbencensulfonilo (aproximadamente 6 eq.), 200 μ l de N,N'-diisopropiletilamina (aproximadamente 15 eq.) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La suspensión se dejó en agitación durante la noche. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol, y diclorometano, antes de secar al vacío.

La resina obtenida en la quinta etapa se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 μ l de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

10 Se suspendieron 100 mg de la resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperó el compuesto del título.

4-isopropil-N-(6-[(3-metilbencil)oxi]-1H-indazol-3-il)bencensulfonamida: T.r. HPLC, procedimiento 3: 2,69 [M+H]⁺ = 436,2.

15 Procediendo de una manera análoga (ejemplo 14), se prepararon los siguientes compuestos de la tabla XIV. Las entradas 1-6, 37-49 y 83 se ofrecen como referencia.

Tabla XIV

Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A50-M2-B41	3	2,45	364,1	43	A56-M2-B46	3	2,5	338,1
2	A51-M1-B41	3	2,36	416,1	44	A57-M2-B46	3	2,69	352,2
3	A52-M1-B41	3	1,84	310	45	A58-M2-B46	3	2,71	364,2
4	A53-M1-B41	3	2,19	370,1	46	A59-M2-B46	3	2,48	380,1
5	A57-M2-B41	3	2,65	378,1	47	A60-M2-B46	3	2,97	368,2
6	A60-M2-B41	3	2,93	408,1	48	A61-M2-B46	3	1,36	381,2
7	A50-M2-B43	3	2,82	400,2	49	A62-M2-B46	3	2,51	326,1
8	A50-M1-B43	3	2,76	400,2	50	A30-M1-B47	3	2,64	442,1
9	A51-M1-B43	3	2,69	452,2	51	A30-M2-B47	3	2,67	442,1
10	A52-M1-B43	3	2,32	346,1	52	A50-M1-B47	3	2,71	406,1
11	A53-M1-B43	3	2,55	406,2	53	A50-M2-B47	3	2,76	406,1
12	A55-M2-B43	3	1,69	417,2	54	A50-M1-B47	3	2,64	458,1
13	A56-M2-B43	3	2,83	400,2	55	A52-M1-B47	3	2,25	352
14	A57-M2-B43	3	3	414,2	56	A53-M1-B47	3	2,49	412,1
15	A58-M2-B43	3	3,01	426,2	57	A55-M2-B47	3	1,63	423,1
16	A59-M2-B43	3	2,77	442,1	58	A56-M2-B47	3	2,77	406,1
17	A60-M2-B43	3	2,95	444,2	59	A57-M2-B47	3	2,94	420,1
18	A61-M2-B43	3	1,71	443,2	60	A58-M2-B47	3	2,95	432,1
19	A50-M1-B44	3	2,71	442,1	61	A59-M2-B47	3	2,72	448
20	A50-M2-B44	3	2,76	442,1	62	A60-M2-B47	3	3,19	450,2

ES 2 380 054 T3

21	A51-M1-B44	3	2,65	494,1		63	A61-M2-B47	3	1,65	449,1
22	A52-M1-B44	3	2,29	388,1		64	A62-M2-B47	3	2,77	394,1
23	A53-M1-B44	3	2,51	448,1		65	A50-M2-B48	3	2,53	388,1
24	A55-M2-B44	3	1,67	459,1		66	A51-M1-B48	3	2,43	440,1
25	A56-M2-B44	3	2,76	442,1		67	A52-M1-B48	3	1,96	334,1
26	A59-M2-B44	3	2,73	484,1		68	A53-M1-B48	3	2,27	394,1
27	A60-M2-B44	3	3,17	486,2		69	A55-M2-B48	3	1,41	405,2
28	A50-M2-B45	3	2,55	394,1		70	A56-M2-B48	3	2,54	388,1
29	A51-M1-B45	3	2,45	446,1		71	A60-M2-B48	3	2,99	432,2
30	A52-M1-B45	3	2	340		72	A51-M1-B50	3	2,49	424,1
31	A53-M1-B45	3	2,31	400,1		73	A53-M1-B50	3	2,31	378,1
32	A55-M2-B45	3	1,42	411,1		74	A51-M1-B51	3	2,41	429,1
33	A56-M2-B45	3	2,56	394,1		75	A52-M1-B51	3	1,97	323,1
34	A59-M2-B45	3	2,53	436,1		76	A53-M1-B51	3	2,23	383,1
35	A60-M2-B45	3	3	438,2		77	A52-M1-B52	3	2,4	366,1
36	A62-M2-B45	3	2,57	382,1		78	A53-M1-B52	3	2,61	426,1
37	A50-M1-B46	3	2,44	338,1		79	A51-M1-B53	3	2,87	434,2
38	A50-M2-B46	3	2,49	338,1		80	A52-M1-B53	3	2,48	328,2
39	A51-M1-B46	3	2,41	390,1		81	A53-M1-B53	3	2,71	388,2
40	A52-M1-B46	3	1,9	284,1		82	A53-M1-B54	3	2,15	424,1
41	A53-M1-B46	3	2,25	344,1		83	A53-M1-B55	3	2,43	414,1
42	A55-M2-B46	3	1,33	355,2						

Ejemplo 15

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

5 Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[6-(terc-butildimetilsilanilo)xi]-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.

10 La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.

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

15 La resina obtenida en esta primera etapa (500 mg, aproximadamente 0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 500 µl de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó

hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

5 6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: T.r. HPLC, procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺ = 264, [M-H]⁻ = 262.

Una muestra de la resina obtenida en la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2,5 ml de diclorometano; se añadió N,N'-diisopropiletilamina (131 µl, aproximadamente 10 eq.) y cloruro de hidrocinaomólo (35 µl, 0,24 mmol, aproximadamente 3 eq.). La agitación a temperatura ambiente se mantuvo durante 20 horas, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano de nuevo, antes de secar al vacío.

15 La resina obtenida en la tercera etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 µl de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

20 La resina obtenida en la cuarta etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. En un matraz de fondo redondo se disolvieron 209 mg de trifenilfosfina (0,8 mmol, aproximadamente 10 eq.) en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, y después se añadieron con cuidado 157 µl de azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 mmol, aproximadamente 10 eq.) y 145 µl de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (1,2 mmol, aproximadamente 15 eq.) a 0 °C. La disolución se dejó en agitación durante 2 hr y después se trasladó a la suspensión de la resina.

La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

El procedimiento se repitió dos veces.

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

3-fenil-N-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]propanamida: T.r. HPLC, procedimiento 1: 2,99 [M+H]⁺ = 376,2.

30 Procediendo de una manera similar al ejemplo 15, 2-(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona se unieron a un soporte de resina y después, siguiendo el esquema sintético descrito, se sintetizaron los siguientes productos:

2-(4-terc-butilfenoxi)-N-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]acetamida: T.r. HPLC, procedimiento 2: 6,65 [M+H]⁺ = 437,2.

35 2-(4-metoxifenil)-N-[5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-il]acetamida: T.r. HPLC, procedimiento 2: 4,56 [M+H]⁺ = 395,2.

Procediendo de la misma manera que en el ejemplo 15, se sintetizaron 195 productos de la tabla XV en paralelo. Las entradas 1-8 y 19-60 se ofrecen como referencia.

Tabla XV

Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A65-M1-B36	2	9,55	458,2	99	A57-M2-B08	3	2,8	380,2
2	A52-M1-B36	1	4,52	296,1	100	A59-M2-B08	3	2,62	408,1
3	A65-M1-B31	2	8,97	394,2	101	A60-M2-B08	3	3,1	410,2
4	A64-M1-B31	1	1,6	315,2	102	A61-M2-B08	3	1,57	409,2

ES 2 380 054 T3

5	A66-M1-B31	1	6,06	302,2		103	A50-M2-B09	3	2,96	378,2
6	A67-M1-B31	1	3,86	343,1		104	A51-M1-B09	3	2,81	430,2
7	A68-M1-B31	2	6,63	270,1		105	A52-M1-B09	3	2,43	324,2
8	A69-M1-B31	1	1,9	329,2		106	A53-M1-B09	3	2,66	384,2
9	A65-M1-B15	2	10,3	516,3		107	A55-M2-B09	3	1,83	395,2
10	A66-M1-B15	2	10,4	424,3		108	A59-M2-B09	3	2,95	420,2
11	A67-M1-B15	1	6,27	465,2		109	A60-M2-B09	3	3,4	422,3
12	A68-M1-B15	2	9,15	392,2		110	A61-M2-B09	3	1,87	421,3
13	A70-M1-B15	2	9,21	424,2		111	A50-M2-B10	3	2,41	382,2
14	A71-M1-B15	2	8,95	517,2		112	A51-M1-B10	3	2,31	434,2
15	A65-M1-B35	2	9,32	474,2		113	A52-M1-B10	3	1,81	328,1
16	A67-M2-B15	2	9,65	465,2		114	A53-M1-B10	3	2,13	388,2
17	A68-M2-B15	2	9,27	392,2		115	A55-M2-B10	3	1,37	399,2
18	A52-M2-B35	2	7,17	312,1		116	A56-M2-B10	3	2,45	382,2
19	A50-M2-B01	3	2,51	322,1		117	A59-M2-B10	3	2,45	424,1
20	A50-M1-B01	3	2,44	322,1		118	A60-M2-B10	3	2,95	426,2
21	A51-M1-B01	3	2,38	374,1		119	A61-M2-B10	3	1,43	425,2
22	A52-M1-B01	3	1,85	268,1		120	A50-M2-B11	3	2,54	340,1
23	A53-M1-B01	3	2,19	328,1		121	A51-M1-B11	3	2,41	392,1
24	A55-M2-B01	3	1,38	339,2		122	A52-M1-B11	3	1,9	286,1
25	A56-M2-B01	3	2,51	322,1		123	A53-M1-B11	3	2,23	346,1
26	A57-M2-B01	3	2,7	336,2		124	A55-M2-B11	3	1,39	357,2
27	A60-M2-B01	3	3,02	366,2		125	A56-M2-B11	3	2,56	340,1
28	A61-M2-B01	3	1,44	365,2		126	A57-M2-B11	3	2,76	354,2
29	A50-M2-B02	3	2,51	366,1		127	A59-M2-B11	3	2,56	382,1
30	A50-M1-B02	3	2,44	366,1		128	A60-M2-B11	3	3,07	384,2
31	A51-M1-B02	3	2,38	418,1		129	A61-M2-B11	3	1,46	383,2
32	A52-M1-B02	3	1,88	312,1		130	A50-M2-B12	3	2,81	406,1
33	A53-M1-B02	3	2,21	372,1		131	A51-M1-B12	3	2,68	458,1
34	A55-M2-B02	3	1,41	383,2		132	A52-M1-B12	3	2,28	352,1
35	A56-M2-B02	3	2,51	366,1		133	A53-M1-B12	3	2,53	412,1
36	A57-M2-B02	3	2,7	380,2		134	A55-M2-B12	3	1,73	423,2
37	A59-M2-B02	3	2,51	408,1		135	A56-M2-B12	3	2,83	406,1

ES 2 380 054 T3

38	A60-M2-B02	3	3,01	410,2		136	A57-M2-B12	3	3	420,1
39	A61-M2-B02	3	1,46	409,2		137	A58-M2-B12	3	3,01	432,1
40	A62-M2-B02	3	2,51	354,1		138	A59-M2-B12	3	2,81	448,1
41	A50-M2-B03	3	2,71	372,2		139	A60-M2-B12	3	3,27	450,2
42	A50-M1-B03	3	2,65	372,2		140	A61-M2-B12	3	1,77	449,2
43	A51-M1-B03	3	2,56	424,2		141	A50-M2-B13	3	2,05	371,2
44	A52-M1-B03	3	2,13	318,1		142	A55-M2-B13	3	1,09	388,2
45	A53-M1-B03	3	2,39	378,2		143	A56-M2-B13	3	2,09	371,2
46	A55-M2-B03	3	1,58	389,2		144	A59-M2-B13	3	2,1	413,2
47	A57-M2-B03	3	2,89	386,2		145	A50-M2-B14	3	2,63	366,2
48	A58-M2-B03	3	2,89	398,2		146	A51-M1-B14	3	2,51	418,2
49	A61-M2-B03	3	1,63	415,2		147	A52-M1-B14	3	2,04	312,1
50	A50-M2-B04	3	2,33	312,1		148	A53-M1-B14	3	2,37	372,2
51	A51-M1-B04	3	2,23	364,1		149	A55-M2-B14	3	1,51	383,2
52	A52-M1-B04	3	1,62	258,1		150	A56-M2-B14	3	2,63	366,2
53	A53-M1-B04	3	2,03	318,1		151	A57-M2-B14	3	2,81	380,2
54	A55-M2-B04	3	1,21	329,2		152	A59-M2-B14	3	2,6	408,1
55	A56-M2-B04	3	2,33	312,1		153	A60-M2-B14	3	3,08	410,2
56	A57-M2-B04	3	2,53	326,1		154	A62-M2-B14	3	2,65	354,2
57	A59-M2-B04	3	2,35	354,1		155	A51-M1-B16	3	2,07	342,1
58	A60-M2-B04	3	2,87	356,2		156	A52-M1-B16	3	1,38	236,1
59	A61-M2-B04	3	1,27	355,2		157	A53-M1-B16	3	1,82	296,1
60	A62-M2-B04	3	2,33	300,1		158	A51-M1-B17	3	2,18	431,2
61	A50-M2-B05	3	2,57	365,2		159	A52-M1-B17	3	1,65	325,1
62	A51-M1-B05	3	2,43	417,2		160	A53-M1-B17	3	2,05	385,2
63	A52-M1-B05	3	1,92	311,1		161	A51-M1-B18	3	2,6	452,1
64	A53-M1-B05	3	2,26	371,2		162	A52-M1-B18	3	2,15	346
65	A55-M2-B05	3	1,46	382,2		163	A53-M1-B18	3	2,43	406
66	A56-M2-B05	3	2,57	365,2		164	A51-M1-B19	3	2,42	392,1
67	A57-M2-B05	3	2,76	379,2		165	A52-M1-B19	3	1,91	286,1
68	A59-M2-B05	3	2,57	407,1		166	A53-M1-B19	3	2,25	346,1
69	A60-M2-B05	3	3,08	409,3		167	A51-M1-B20	3	2,81	446,2
70	A61-M2-B05	3	1,51	408,2		168	A52-M1-B20	3	2,43	340,2

ES 2 380 054 T3

71	A50-M1-B06	3	2,75	390,1		169	A53-M1-B20	3	2,65	400,2
72	A50-M2-B06	3	2,78	390,1		170	A51-M1-B21	3	2,63	426,1
73	A51-M1-B06	3	2,64	442,1		171	A52-M1-B21	3	2,18	320,1
74	A52-M1-B06	3	2,24	336,1		172	A53-M1-B21	3	2,45	380,1
75	A53-M1-B06	3	2,48	396,1		173	A51-M1-B22	3	2,61	468,2
76	A55-M2-B06	3	1,69	407,2		174	A52-M1-B22	3	2,2	362,1
77	A56-M2-B06	3	2,81	390,1		175	A53-M1-B22	3	2,45	422,2
78	A57-M2-B06	3	2,97	404,2		176	A51-M1-B23	3	2,53	414,1
79	A58-M2-B06	3	2,97	416,2		177	A52-M1-B23	3	2,03	308
80	A59-M2-B06	3	2,78	432,1		178	A53-M1-B23	3	2,35	368,1
81	A61-M2-B06	3	1,73	433,2		179	A51-M1-B24	3	2,25	393,1
82	A50-M2-B07	3	2,98	390,1		180	A52-M1-B24	3	1,67	287,1
83	A51-M1-B07	3	2,8	442,1		181	A53-M1-B24	3	2,05	347,1
84	A52-M1-B07	3	2,39	336		182	A51-M1-B25	3	2,61	402,2
85	A53-M1-B07	3	2,63	396,1		183	A52-M1-B25	3	2,17	296,1
86	A55-M2-B07	3	1,77	407,1		184	A53-M1-B25	3	2,44	356,2
87	A56-M2-B07	3	2,99	390,1		185	A51-M1-B26	3	3,62	396,2
88	A57-M2-B07	3	3,17	404,1		186	A52-M1-B26	3	3,43	290,2
89	A59-M2-B07	3	2,95	432		187	A53-M1-B26	3	3,51	350,2
90	A60-M2-B07	3	3,45	434,1		188	A57-M2-B26	3	2,98	358,2
91	A61-M2-B07	3	1,81	433,1		189	A60-M2-B26	3	3,25	388,3
92	A30-M1-B08	3	2,53	402,2		190	A51-M1-B27	3	2,49	434,2
93	A50-M2-B08	3	2,6	366,2		191	A52-M1-B27	3	2,03	328,1
94	A51-M1-B08	3	2,5	418,2		192	A53-M1-B27	3	2,32	388,2
95	A52-M1-B08	3	2,04	321,1		193	A51-M1-B28	3	2,63	571,2
96	A53-M1-B08	3	2,33	372,2		194	A52-M1-B28	3	2,28	465,2
97	A55-M2-B08	3	1,52	383,2		195	A53-M1-B28	3	2,49	525,2
98	A56-M2-B08	3	2,61	366,2						

Ejemplo 16

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

5 Se suspendieron 500 mg de resina de tritilo Novabiochem (sustitución declarada 1,27 mmol/g, 0,64 mmol) en diclorometano y se añadieron 374 mg de 2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)oxi]-1H-indazol-3-il]isoindol-1,3-diona (0,9 mmol) y 367 µl de 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (1,3 mmol). La suspensión se agitó durante 16 horas y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano. La resina entonces se secó al vacío.

La identidad de la resina y el rendimiento de la etapa de carga se comprobaron mediante la escisión del producto cargado.

5 Se suspendieron 40 mg de la resina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 150 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 1 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperaron 13,8 mg del compuesto del título. Carga calculada 0,85 mmol/g, T.r. HPLC, procedimiento 1: 7,64 [M+H]⁺ = 394.

10 La resina obtenida en esta primera etapa (500 mg, aproximadamente 0,425 mmol) se suspendió en 5 ml de una mezcla de diclorometano y metanol 1:1, y se añadieron 500 μ l de hidrazina monohidrato. La suspensión se calentó hasta 45 °C. El calentamiento y la agitación continuaron durante la noche, y después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua 1:1, metanol, dimetilformamida, y metanol de nuevo antes de secar al vacío.

La identidad de la resina se comprobó mediante la escisión. La reacción se realizó como se describió anteriormente.

6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-amina: T.r. HPLC, procedimiento 1: 5,99 [M+H]⁺ = 264; [M-H]⁻ = 262.

15 Una muestra de la resina obtenida en la segunda etapa (100 mg, 0,08 mmol) se suspendió en 2 ml de dimetilformamida, y se añadió isocianato de isopropilo (39 μ l, 0,04 mmol, aproximadamente 5 eq.). La suspensión se calentó hasta 50 °C. La agitación y el calentamiento se mantuvieron durante 60 horas, después la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y de nuevo diclorometano antes de secar al vacío.

20 La resina obtenida en la tercera etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 μ l de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,5 eq.). La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano, antes de secar al vacío.

25 La resina obtenida en la cuarta etapa (100 mg, aproximadamente 0,08 mmol) se suspendió en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. En un matraz de fondo redondo se disolvieron 209 mg de trifenilfosfina (0,8 mmol, aproximadamente 10 eq.) en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, y después se añadieron con cuidado 157 μ l de azodicarboxilato de diisopropilo (0,8 mmol, aproximadamente 10 eq.) y 230 μ l de 5-benciloxi-1-pentanol (1,2 mmol, aproximadamente 15 eq.) a 0 °C. La disolución se dejó en agitación durante 2 hr y después se trasladó a la suspensión de la resina.

30 La suspensión se agitó durante la noche, y después la resina se retiró mediante filtración y se lavó con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

El procedimiento se repitió dos veces.

35 Se suspendieron 100 mg de la resina seca en 3 ml de diclorometano y se añadieron 450 μ l de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se escurrió y se lavó dos veces con 3 ml de diclorometano; las disoluciones recogidas se secaron y se recuperó el compuesto del título.

N-(5-[[5-(benciloxi)pentil]oxi]-1H-indazol-3-il)-N'-isopropilurea: T.r. HPLC, procedimiento 1: 6,75 [M+H]⁺ = 411,2.

Procediendo de una manera similar al ejemplo 16, 2-(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indazol-3-il)-1H-isindol-1,3(2H)-diona y 2-[5-(terc-butildimetilsilanilo)oxi]-1H-indazol-3-il]isindol-1,3-diona se unieron a un soporte de resina y después, siguiendo el esquema sintético descrito, se sintetizaron los siguientes productos:

40 N-[5-(but-3-inilo)oxi]-1H-indazol-3-il]-N'-isopropilurea: T.r. HPLC, procedimiento 1: 4,77 [M+H]⁺ = 287,1.

N-bencil-N'-[5-(2-pirrolidin-1-ileto)oxi]-1H-indazol-3-il]urea: T.r. HPLC, procedimiento 1: 3,28 [M+H]⁺ = 380,2.

N-isopropil-N'-[5-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)eto]oxi]-1H-indazol-3-il]urea: T.r. HPLC, procedimiento 2: 8,02 [M+H]⁺ = 360,1.

45 Procediendo de la misma manera que en el ejemplo 16, se sintetizaron 95 productos de la tabla XVI en paralelo. Las entradas 1-6, 36-41, 62-70, 87-88 y 92-93 se ofrecen como referencia.

Tabla XVI

ES 2 380 054 T3

Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺		Entrada	Compuesto	Proc. HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A65-M1-B83	1	7,3	459,2		49	A59-M2-B70	3	2,75	445,1
2	A66-M1-B83	1	7,41	367,2		50	A60-M2-B70	3	3,22	447,2
3	A67-M1-B83	2	8,53	408,1		51	A62-M2-B70	3	2,77	391,2
4	A64-M1-B68	1	2,42	332,2		52	A50-M2-B71	3	2,57	369,2
5	A66-M1-B68	1	6,78	319,2		53	A51-M1-B71	3	2,5	421,2
6	A68-M1-B68	1	4,77	287,1		54	A52-M1-B71	3	2,08	315,1
7	A50-M2-B62	3	2,67	367,2		55	A53-M1-B71	3	2,36	375,2
8	A50-M1-B62	3	2,61	367,2		56	A54-M2-B71	3	2,59	433,2
9	A51-M1-B62	3	2,55	419,2		57	A55-M2-B71	3	1,94	386,2
10	A52-M1-B62	3	2,11	313,1		58	A57-M2-B71	3	2,75	383,2
11	A53-M1-B62	3	2,4	373,2		59	A60-M2-B71	3	3,05	413,2
12	A54-M2-B62	3	2,62	431,2		60	A61-M2-B71	3	1,54	412,2
13	A50-M1-B63	3	2,72	351,2		61	A62-M2-B71	3	2,63	357,2
14	A50-M2-B63	3	2,72	351,2		62	A50-M2-B72	3	2,51	317,2
15	A51-M1-B63	3	2,64	403,2		63	A51-M1-B72	3	2,45	369,2
16	A52-M1-B63	3	2,22	297,1		64	A52-M1-B72	3	1,97	263,1
17	A53-M1-B63	3	2,5	357,2		65	A53-M1-B72	3	2,29	323,2
18	A51-M1-B64	3	2,73	423,1		66	A54-M2-B72	3	2,59	381,2
19	A52-M1-B64	3	2,34	317,1		67	A55-M2-B72	3	1,83	334,2
20	A53-M1-B64	3	2,59	377,1		68	A57-M2-B72	3	2,73	331,2
21	A50-M2-B65	3	3,05	413,2		69	A60-M2-B72	3	3,05	361,3
22	A51-M1-B65	3	2,9	465,2		70	A61-M2-B72	3	1,43	360,5
23	A52-M1-B65	3	2,57	359,1		71	A50-M2-B73	3	2,85	391,1
24	A53-M1-B65	3	2,78	419,2		72	A54-M2-B73	3	2,79	455,2
25	A62-M2-B65	3	3,05	401,2		73	A50-M2-B74	3	2,67	397,2
26	A50-M2-B66	3	2,54	379,2		74	A50-M1-B74	3	2,63	397,2
27	A51-M1-B66	3	2,45	431,2		75	A51-M1-B74	3	2,57	449,2
28	A52-M1-B66	3	1,99	325,1		76	A52-M1-B74	3	2,17	343,1
29	A53-M1-B66	3	2,32	385,2		77	A53-M1-B74	3	2,44	403,2
30	A59-M2-B66	3	2,55	421,1		78	A60-M2-B74	3	3,14	441,2
31	A50-M2-B67	3	2,58	365,2		79	A51-M1-B75	3	2,67	435,1
32	A51-M1-B67	3	2,5	417,1		80	A52-M1-B75	3	2,28	329,1

ES 2 380 054 T3

33	A52-M1-B67	3	2,03	311,1		81	A53-M1-B75	3	2,52	389,1
34	A53-M1-B67	3	2,35	371,1		82	A51-M1-B76	3	2,78	457,1
35	A60-M2-B67	3	3,09	409,2		83	A52-M1-B76	3	2,43	351,1
36	A50-M2-B68	3	2,35	303,2		84	A53-M1-B76	3	2,66	411,1
37	A51-M1-B68	3	2,32	355,2		85	A52-M1-B77	3	2,21	301,1
38	A52-M1-B68	3	1,76	249,1		86	A53-M1-B77	3	2,48	361,1
39	A53-M1-B68	3	2,16	309,2		87	A51-M1-B78	3	2,55	417,2
40	A57-M2-B68	3	2,58	317,2		88	A53-M1-B78	3	2,4	371,2
41	A62-M2-B68	3	2,37	291,2		89	A51-M1-B79	3	2,5	419,2
42	A50-M2-B69	3	2,84	365,2		90	A52-M1-B79	3	2,07	313,1
43	A51-M1-B69	3	2,75	417,2		91	A53-M1-B79	3	2,35	373,2
44	A52-M1-B69	3	2,35	311,1		92	A52-M1-B80	3	2,08	327,1
45	A53-M1-B69	3	2,61	371,2		93	A53-M1-B80	3	2,35	387,1
46	A61-M2-B89	3	1,71	408,2		94	A52-M1-B81	3	2,16	341,1
47	A50-M2-B70	3	2,77	403,2		95	A53-M1-B81	3	2,43	401,2
48	A57-M2-B70	3	2,95	417,2						

REIVINDICACIONES

1.- Un derivado de aminoindazol, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste en

A00-M1-B33	A29-M1-B35	A10-M1-B40	A30-M2-B29		A02-M1-B12
A00-M2-B15	A31-M1-B35	A10-M2-B10	A31-M2-B29		A02-M2-B12
A00-M2-B35	A35-M1-B35	A11-M1-B10	A29-M2-B29		A03-M1-B12
A00-M2-B33	A39-M1-B35	A11-M2-B10	A03-M2-B29		A03-M2-B12
A00-M1-B63	A40-M1-B35	A12-M1-B10			A04-M1-B12
A00-M1-B79	A29-M1-B33	A12-M2-B10			A05-M1-B12
A00-M1-B62	A29-M2-B15	A14-M1-B10			A05-M2-B12
A00-M1-864	A31-M2-B15	A15-M1-B10			A06-M1-B12
A00-M1-866	A35-M2-B15	A16-M1-B10			A07-M1-B12
A00-M1-B17	A32-M2-B15	A18-M2-B10			A07-M2-B12
A00-M1-B74	A29-M2-B35	A18-M1-B10			A08-M1-B12
A00-M1-B76	A31-M2-B35	A20-M1-B10			A09-M1-B12
A00-M1-B65	A44-M2-B35	A21-M1-B10			A09-M2-B12
A29-M1-B15	A35-M2-B35	A22-M1-B10			A10-M1-B12
A31-M1-B15	A32-M2-B35	A23-M1-B10			A10-M2-B12
A35-M1-B15	A41-M2-B35	A24-M1-B10			A11-M1-B12
A32-M1-B15	A38-M2-B33	A25-M1-B10			A11-M2-B12
A38-M1-B35	A03-M2-B33	A26-M1-B10			A12-M1-B12
A02-M1-B10	A29-M2-B33	A27-M2-B10			A13-M1-B12
A03-M1-B10	A44-M2-B33	A02-M1-B11			A14-M1-B12
A03-M2-B10	A46-M2-B33	A02-M2-B11			A15-M1-B12
A04-M1-B10	A35-M2-B33	A03-M1-B11			A16-M1-B12
A04-M2-B10	A41-M2-B33	A03-M2-B11			A17-M1-B12
A05-M1-B10	A39-M2-833	A04-M1-B11			A18-M2-B12
A05-M2-B10	A40-M2-B33	A04-M2-B11			A18-M1-B12
A08-M1-B10	A30-M1-B29	A05-M1-B11			A20-M1-B12
A07-M1-B10	A31-M1-B29	A05-M2-B11			A21-M1-B12-

ES 2 380 054 T3

(continuación)

A07-M2-B10	A29-M1-B29	A06-M1-B11			A22-M1-B12
A08-M1-B10	AD3-M1-B29	A07-M2-B11			A23-M1-B12
A08-M2-B10	A37-M1-B29	A08-M1-B11			A24-M1-B12
A09-M1-B10		A08-M2-B11			A25-M1-B12
		A10-M1-B11			A26-M1-B12
		A10-M2-B11			A27-M2-B12
		A11-M2-B11			A01-M1-B13
		A12-M2-B11			A02-M1-B13
		A13-M2-B11			A03-M1-B13
		A14-M1-B11			A12-M1-B13
		A15-M1-B11			A13-M1-B13
		A16-M1-B11			A14-M1-B13
		A17-M1-B11			A18-M2-B13
		A18-M2-B11			A20-M1-B13
		A18-M1-B11			A22-M1-B13
		A20-M1-B11			A27-M2-B13
		A21-M1-B11			A01-M1-B14
		A22-M1-B11			A01-M2-B14
		A23-M1-B11			A02-M1-B14
		A24-M1-B11			A03-M1-B14
		A25-M1-B11			A03-M2-B14
		A26-M1-B11			A04-M1-B14
		A27-M2-B11			A04-M2-B14
		A01-M1-B12			A05-M1-B14
	A05-M2-B14		A02-M1-B16	A01-M1-B05	A06-M1-B19
	A06-M1-B14		A05-M1-B16	A01-M2-B05	A08-M1-B19
	A07-M1-B14		A06-M1-B16	A02-M1-B05	A10-M1-B19
	A07-M2-B14		A08-M1-B16	A02-M2-B05	A11-M1-B19
	A08-M1-B14		A11-M1-B16	A03-M1-B05	A12-M1-B19
	A08-M2-B14		A14-M1-B16	A04-M1-B05	A14-M1-B19
	A09-M1-B14		A15-M1-B16	A04-M2-B05	A15-M1-B19
	A09-M2-B14		A16-M1-B16	A05-M1-B05	A16-M1-B19
	A10-M1-B14		A17-M1-B16	A05-M2-B05	A17-M1-B19
	A10-M2-B14		A18-M1-B16	A06-M1-B05	A18-M1-B19
	A11-M1-B14		A04-M1-B16	A06-M2-B05	A04-M1-B19
	A11-M2-B14		A20-M1-B16	A07-M1-B05	A20-M1-B19
	A12-M2-B14		A21-M1-B16	A07-M12-B05	A21-M1-B19
	A13-M1-B14		A22-M1-B16	A08-M1-B05	A22-M1-B19
	A14-M1-B14		A23-M1-B16	A08-M2-B05	A23-M1-B19

ES 2 380 054 T3

(continuación)

	A15-M1-B14		A24-M1-B16	A09-M1-B05	A24-M1-B19
	A16-M1-B14		A25-M1-B16	A09-M2-B05	A25-M1-B19
	A17-M1-B14		A26-M1-B16	A10-M2-B05	A26-M1-B19
	A18-M2-B14		A15-M1-B17	A11-M1-B05	A02-M1-B20
	A18-M1-B14		A16-M1-B17	A11-M2-B05	A05-M1-B20
	A20-M1-B14		A17-M1-B17	A12-M1-B05	A06-M1-B20
	A21-M1-B14		A18-M1-B17	A13-M2-B05	A08-M1-B20
	A22-M1-B14		A20-M1-B17	A13-M1-B05	A10-M1-B20
	A23-M1-B14		A21-M1-B17	A14-M1-B05	A11-M1-B20
	A24-M1-B14		A22-M1-B17	A15-M1-B05	A12-M1-B20
	A25-M1-B14		A23-M1-B17	A16-M1-B05	A14-M1-B20
	A26-M1-B14		A24-M1-B17	A17-M1-B05	A15-M1-B20
	A27-M2-B14		A25-M1-B17	A18-M2-B05	A16-M1-B20
	A01-M1-B15		A26-M1-B17	A21-M1-B05	A17-M1-B20
	A01-M2-B15		A02-M1-B18	A26-M1-B05	A18-M1-B20
	A02-M1-B15		A06-M1-B18	A27-M2-B05	A04-M1-B20
	A02-M2-B15		A06-M1-B18	A01-M1-B06	A20-M1-B20
	A03-M1-B15		A08-M1-B18	A01-M2-B06	A21-M1-B20
	A04-M1-B15		A10-M1-B18	A02-M1-B06	A22-M1-B20
	A04-M2-B15		A11-M1-B18	A02-M2-B06	A23-M1-B20
	A05-M1-B15		A12-M1-B18	A03-M1-B06	A24-M1-B20
	A05-M2-B15		A14-M1-B18	A03-M2-B06	A25-M1-B20
	A06-M1-B15		A15-M1-B18	A04-M1-B06	A26-M1-B20
	A07-M1-B15		A16-M1-B18	A04-M2-B06	A02-M1-B21
	A08-M1-B15		A17-M1-B18	A05-M1-B06	A05-M1-B21
	A08-M2-B15		A18-M1-B18	A05-M2-B06	A06-M1-B21
	A09-M1-B15		A04-M1-B18	A06-M1-B06	A08-M1-B21
	A09-M2-B15		A20-M1-B18	A06-M2-B06	A10-M1-B21
	A10-M1-B15		A21-M1-B18	A07-M1-B06	A11-M1-B21
	A11-M1-B15		A22-M1-B18	A07-M2-B06	A12-M1-B21
	A11-M2-B15		A23-M1-B18	A08-M1-B06	A14-M1-B21
	A12-M1-B15		A24-M1-B18		A15-M1-B21
	A12-M2-B15		A25-M1-B18		A16-M1-B21
	A13-M2-B15		A26-M1-B18		A17-M1-B21
	A13-M1-B15		A02-M1-B19		A1B-M1-B21
	A20-M1-B15		A05-M1-B19		A04-M1-B21
A08-M2-B06	A20-M1-B21	A22-M1-B07	A11-M1-B24	A05-M2-B09	A14-M1-B27
A09-M1-B06	A21-M1-B21	A23-M1-B07	A12-M1-B24	A06-M1-B09	A15-M1-B27
A09-M2-B06	A22-M1-B21	A24-M1-B07	A14-M1-B24	A06-M2-B09	A16-M1-B27

ES 2 380 054 T3

(continuación)

A10-M1-B06	A23-M1-B21	A25-M1-B07	A15-M1-B24	A07-M1-B09	A17-M1-B27
A10-M2-B06	A24-M1-B21	A26-M1-B07	A16-M1-B24	A07-M2-B09	A18-M1-B27
A11-M1-B06	A25-M1-B21	A27-M2-B07	A17-M1-B24	A08-M1-B09	A04-M1-B27
A12-M1-B06	A26-M1-B21	A01-M1-B08	A18-M1-B24	A08-M2-B09	A20-M1-B27
A12-M2-B06	A02-M1-B22	A01-M2-B08	A04-M1-B24	A09-M1-B09	A21-M1-B27
A13-M2-B06	A05-M1-B22	A02-M1-B08	A20-M1-B24	A09-M2-B09	A22-M1-B27
A14-M1-B06	A06-M1-B22	A03-M1-B08	A21-M1-B24	A10-M1-B09	A23-M1-B27
A16-M1-B06	A08-M1-B22	A04-M1-B08	A22-M1-B24	A10-M2-B09	A24-M1-B27
A17-M1-B06	A10-M1-B22	A05-M1-B08	A23-M1-B24	A11-M1-B09	A25-M1-B27
A18-M2-B06	A11-M1-B22	A05-M2-B08	A24-M1-B24	A11-M2-B09	A26-M1-B27
A18-M1-B06	A12-M1-B22	A06-M1-B08	A25-M1-B24	A12-M1-B09	A02-M1-B28
A20-M1-B06	A14-M1-B22	A06-M2-B08	A26-M1-B24	A12-M2-B09	A05-M1-B28
A21-M1-B06	A15-M1-B22	A07-M1-B08	A02-M1-B25	A13-M2-B09	A06-M1-B28
A22-M1-B06	A16-M1-B22	A07-M2-B08	A05-M1-B25	A13-M1-B09	A08-M1-B28
A23-M1-B06	A17-M1-B22	A08-M1-B08	A06-M1-B25	A14-M1-B09	A10-M1-B28
A24-M1-B06	A18-M1-B22	A08-M2-B08	A08-M1-B25	A15-M1-B09	A11-M1-B28
A25-M1-B06	A04-M1-B22	A09-M1-B08	A10-M1-B25	A16-M1-B09	A12-M1-B28
A26-M1-B06	A20-M1-B22	A09-M2-B08	A11-M1-B25	A17-M1-B09	A14-M1-B28
A27-M2-B06	A21-M1-B22	A10-M1-B08	A14-M1-B25	A18-M2-B09	A15-M1-B28
A01-M1-B07	A22-M1-B22	A10-M2-B08	A15-M1-B25	A18-M1-B09	A16-M1-B28
A01-M2-B07	A23-M1-B22	A11-M1-B08	A16-M1-B25	A20-M1-B09	A17-M1-B28
A02-M1-B07	A24-M1-B22	A11-M2-B08	A17-M1-B25	A21-M1-B09	A18-M1-B28
A02-M2-B07	A25-M1-B22	A12-M1-B08	A18-M1-B25	A22-M1-B09	A04-M1-B28
A03-M1-B07	A26-M1-B22	A12-M2-B08	A04-M1-B25	A23-M1-B09	A20-M1-B28
A04-M1-B07	A02-M1-B23	A13-M1-B08	A20-M1-B25	A24-M1-B09	A21-M1-B28
A04-M2-B07	A06-M1-B23	A14-M1-B08	A21-M1-B25	A25-M1-B09	A22-M1-B28
A05-M1-B07	A08-M1-B23	A15-M1-B08	A22-M1-B25	A26-M1-B09	A23-M1-B28
A06-M1-B07	A10-M1-B23	A16-M1-B08	A23-M1-B25	A27-M2-B09	A24-M1-B28
A06-M2-B07	A11-M1-B23	A17-M1-B08	A24-M1-B25	A01-M1-B10	A25-M1-B28
A07-M1-B07	A12-M1-B23	A18-M2-B08	A25-M1-B25	A01-M2-B10	A26-M1-B28
A07-M2-B07	A14-M1-B23	A18-M1-B08	A26-M1-B25		A14-M1-B69
A08-M1-B07	A15-M1-B23	A20-M1-B08	A14-M1-B26		A15-M1-B69
A08-M2-B07	A16-M1-B23	A21-M1-B08	A15-M1-B26		A16-M1-B69
A09-M1-B07	A17-M1-B23	A22-M1-B08	A16-M1-B26		A17-M1-B69
A09-M2-B07	A18-M1-B23	A23-M1-B08	A17-M1-B26		A18-M2-B69
A10-M1-B07	A04-M1-B23	A24-M1-B08	A20-M1-B26		A18-M1-B69
A11-M1-B07	A20-M1-B23	A25-M1-B08	A21-M1-B26		A20-M1-B69
A11-M2-B07	A21-M1-B23	A26-M1-B08	A23-M1-B26		A21-M1-B69
A12-M1-B07	A22-M1-B23	A27-M2-B08	A24-M1-B26		A22-M1-B69

ES 2 380 054 T3

(continuación)

A13-M2-B07	A23-M1-B23	A01-M1-B09	A25-M1-B26		A23-M1-B69
A14-M1-B07	A24-M1-B23	A01-M2-B09	A26-M1-B26		A24-M1-B69
A15-M1-B07	A25-M1-B23	A02-M1-B09	A02-M1-B27		A25-M1-B69
A16-M1-B07	A26-M1-B23	A02-M2-B09	A05-M1-B27		A26-M1-B69
A17-M1-B07	A02-M1-B24	A03-M1-B09	A06-M1-B27		A27-M2-869
A18-M2-B07	A05-M1-B24	A03-M2-B09	A08-M1-B27		A01-M1-B70
A18-M1-B07	A06-M1-B24	A04-M1-B09	A10-M1-B27		A01-M2-B70
A20-M1-B07	A08-M1-B24	A04-M2-B09	A11-M1-B27		A02-M1-B70
A21-M1-B07	A10-M1-B24	A05-M1-B09	A12-M1-B27		A03-M1-B70
					A04-M1-B70
					A05-M1-B70
A01-M1-B62	A05-M2-B70	A21-M1-B62	A01-M1-B73	A15-M1-B64	A07-M1-B74.
A02-M1-B62	A06-M1-B70	A22-M1-B62	A02-M1-B73	A16-M1-B64	A07-M2-B74
A03-M1-B62	A06-M2-B70	A23-M1-B62	A06-M1-B73	A17-M1-864	A08-M1-B74
A03-M2-B62	A07-M2-B70	A24-M1-B62	A07-M1-B73	A18-M2-B64	A08-M2-B74
A04-M1-B62	A08-M1-B70	A25-M1-B62	A07-M2-B73	A18-M1-B64	A09-M1-B74
A05-M1-B62	A09-M2-B70	A26-M1-B62	A08-M2-B73	A20-M1-B64	A09-M2-B74
A05-M2-B62	A10-M1-B70	A01-M1-B63	A10-M1-B73	A21-M1-B64	A11-M1-B74
A06-M1-B62	A10-M2-B70	A02-M1-B63	A11-M1-B73	A22-M1-B64	A11-M2-B74
A06-M2-B62	A11-M1-B70	A03-M1-B63	A11-M2-B73	A23-M1-B64	A12-M1-B74
A07-M1-B62	A11-M2-B70	A03-M2-B63	A12-M1-B73	A24-M1-B64	A12-M2-B74
A07-M2-B62	A12-M1-B70	A04-M1-B63	A12-M2-B73	A25-M1-B64	A13-M2-B74
A08-M1-B62	A12-M2-B70	A04-M2-B63	A13-M2-B73	A26-M1-B64	A13-M1-B74
A08-M2-B62	A13-M1-B70	A05-M1-B63	A14-M1-B73	A01-M1-B65	A14-M1-B74
A09-M1-B62	A14-M1-B70	A06-M1-B63	A18-M2-B73	A02-M1-B65	A14-M2-B74
A09-M2-B62	A18-M2-B70	A07-M2-B63	A27-M2-B73	A04-M1-B65	A15-M1-B74
A10-M1-B62	A01-M1-B71	A08-M1-B63	A01-M1-B74	A05-M1-B65	A16-M1-B74
A11-M1-B62	A02-M1-B71	AD8-M2-B63	A01-M2-B74	A06-M1-B65	A17-M1-B74
A11-M2-B62	A02-M2-B71	A09-M1-B63	A02-M1-B74	A07-M2-B65	A18-M2-B74
A12-M1-B62	A03-M1-B71	A10-M1-B63	A02-M2-B74	A08-M1-B65	A18-M1-B74
A 13-M2-B62	A03-M2-B71	A11-M1-B63	A03-M1-B74	A09-M1-B65	A21-M1-B74
A14-M1-B62	A04-M1-B71	A12-M1-B63	A04-M1-B74	A09-M2-B65	A22-M1-B74
A14-M2-B62	A04-M2-B71	A13-M2-B63	A04-M2-B74	A10-M1-B65	A23-M1-B74
A15-M1-B62	A05-M1-B71	A14-M1-B63	A05-M1-B74	A11-M1-B65	A24-M1-B74
A16-M1-B62	A05-M2-B71	A15-M1-B63	AD5-M2-B74	A11-M2-B65	A25-M1-B74
A17-M1-B62	A06-M1-B71	A16-M1-B63	A06-M1-B74	A12-M1-B65	A26-M1-B74
A18-M2-B62	A08-M2-B71	A17-M1-B63	A06-M2-B74	A14-M1-B65	A02-M1-B75
A18-M1-B62	A09-M1-B71	A18-M2-B63		A16-M1-B65	A05-M1-B75
A20-M1-B62	A10-M1-B71	A18-M1-B63		A17-M1-B65	A06-M1-B75

ES 2 380 054 T3

(continuación)

	A11-M1-B71	A20-M1-B63		A18-M1-B65	A08-M1-B75
	A11-M2-B71	A21-M1-B63		A20-M1-B65	A10-M1-B75
	A12-M1-B71	A22-M1-B63		A21-M1-B65	A11-M1-B75
	A12-M2-B71	A23-M1-B63		A22-M1-B65	A12-M1-B75
	A13-M2-B71	A24-M1-B63		A23-M1-B65	A14-M1-B75
	A14-M1-B71	A25-M1-B63		A24-M1-B65	A15-M1-B75
	A15-M1-B71	A26-M1-B63		A25-M1-B65	A16-M1-B75
	A16-M1-B71	A01-M1-B64		A26-M1-B65	A17-M1-B75
	A17-M1-B71	A02-M1-B64		A01-M1-B66	A18-M1-B75
	A18-M2-B71	A04-M1-B64		A04-M1-B66	A04-M1-B75
	A18-M1-B71	A05-M1-B64		A06-M1-B66	A20-M1-B75
	A20-M1-B71	A06-M1-B64		A06-M2-B66	A21-M1-B75
	A21-M1-B71	A07-M1-B64		A08-M2-B66	A22-M1-B75
	A22-M1-B71	A08-M1-B64		A09-M1-B66	A23-M1-B75
	A23-M1-B71	A08-M2-B64		A09-M2-B66	A24-M1-B75
	A24-M1-B71	A09-M1-B64		A11-M1-B66	A25-M1-B75
	A25-M1-B71	A09-M2-B64		A11-M2-B66	A26-M1-B75
	A26-M1-B71	A10-M1-B64		A12-M1-B66	A14-M1-B76
	A27-M2-B71	A11-M1-B64		A12-M2-B66	A12-M1-B76
		A11-M2-B64		A14-M1-B66	A16-M1-B76
		A12-M1-B64		A15-M1-B66	A17-M1-B76
		A13-M2-B64		A16-M1-B66	A18-M1-B76
		A14-M1-B64		A17-M1-B66	A20-M1-B76
A18-M2-B66	A21-M1-B76	A01-M1-B69	A25-M1-B79	A30-M2-B59	A01-M1-B47
A18-M1-B66	A22-M1-B76	A01-M2-B69	A26-M1-B79	A30-M2-B61	A02-M2-B47
A20-M1-B66	A23-M1-B16	A02-M1-B69	A02-M1-B81	A30-M2-B58	A09-M1-B47
A21-M1-B66	A24-M1-B76	A03-M1-B69	A05-M1-B81	A30-M2-B57	A09-M2-B47
A22-M1-B66	A25-M1-B76	A04-M1-B69	A06-M1-B81	A31-M2-B61	A10-M1-B47
A24-M1-B66	A26-M1-B76	A05-M1-B69	A08-M1-B81	A31-M2-B58	A11-M1-B47
A25-M1-B66	A06-M1-B77	A05-M2-B69	A11-M1-B81	A30-M1-B59	A11-M2-B47
A26-M1-B66	A08-M1-B77	A06-M1-B69	A12-M1-B81	A30-M1-B61	A12-M1-B47
A27-M2-B66	A11-M1-B77	A06-M2-B69	A14-M1-B81	A30-M1-B58	A13-M1-B47
A01-M1-B67	A12-M1-B77	A08-M2-B69	A04-M1-B81	A30-M1-B57	A14-M1-B47
A01-M2-B67	A14-M1-B77	A09-M1-B69	A20-M1-B81	A01-M1-B40	A15-M1-B47
A02-M1-B67	A16-M1-B77	A09-M2-B69	A22-M1-B81	A02-M1-B40	A16-M1-B47
A02-M2-B67	A17-M1-B77	A11-M1-B69	A23-M1-B81	A03-M1-B40	A17-M1-B47
A03-M1-B67	A18-M1-B77	A12-M1-B69	A24-M1-B81	A04-M1-B40	A18-M2-B47
A03-M2-B67	A04-M1-B77	A12-M2-B69	A25-M1-B81	A05-M1-B40	A18-M1-B47
A04-M1-B67	A20-M1-B77	A13-M2-B69	A26-M1-B81	A06-M1-B40	A20-M1-B47

ES 2 380 054 T3

(continuación)

A04-M2-B67	A22-M1-B77			A07-M1-B40	A21-M1-B47
A05-M1-B67	A23-M1-B77			A08-M1-B40	A23-M1-B47
A06-M1-B67	A24-M1-B77			A09-M1-B40	A24-M1-B47
A06-M2-B67	A25-M1-B77			A09-M2-B40	A25-M1-B47
A08-M2-B67	A26-M1-B77			A10-M1-B40	A26-M1-B47
A09-M1-B67	A05-M1-B79			A10-M2-B40	A02-M2-B48
A09-M2-B67	A06-M1-B79			A11-M1-B40	A05-M1-B48
A10-M1-B67	A08-M1-B79			A11-M2-B40	A05-M2-B48
A11-M1-B67	A12-M1-B79			A12-M1-B40	A06-M1-B48
A11-M2-B67	A14-M1-B79			A13-M1-B40	A08-M1-B48
A12-M1-B67	A17-M1-B79				A10-M1-B48
A12-M2-B67	A04-M1-B79				A11-M1-B48
A13-M2-B67	A20-M1-B79				A11-M2-B48
A14-M1-B67	A22-M1-B79				A12-M1-B48
A15-M1-B67	A23-M1-B79				A13-M2-B48
A16-M1-B67	A24-M1-B79				A13-M1-B48
A17-M1-B67					A14-M1-B48
A18-M2-B67					A15-M1-B48
A18-M1-B67					A16-M1-B48
A20-M1-B67					A17-M1-B48
A21-M1-B67					A18-M2-B48
A22-M1-B67					A18-M1-B48
A23-M1-B67					A21-M1-B48
A24-M1-B67					A22-M1-B48
A25-M1-B67					
A26-M1-B67					
A27-M2-B67					
A01-M1-B42	A23-M1-B48	A11-M2-B44	A12-M1-B52		
A02-M1-B42	A24-M1-B48	A12-M1-B44	A14-M1-B52		
A03-M1-B42	A25-M1-B48	A12-M2-B44	A16-M1-B52		
A04-M1-B42	A26-M1-B48	A14-M1-B44	A17-M1-B52		
A05-M1-B42	A27-M2-B48	A15-M1-B44	A04-M1-B52		
A06-M1-B42	A09-M1-B49	A16-M1-B44	A20-M1-B52		
A07-M1-B42	A02-M1-B50	A17-M1-B44	A21-M1-B52		
A08-M1-B42	A05-M1-B50	A18-M2-B44	A22-M1-B52		
A09-M1-B42	A06-M1-B50	A18-M1-B44	A23-M1-B52		
A10-M1-B42	A08-M1-B50	A20-M1-B44	A24-M1-B52		
A11-M1-B42	A10-M1-B50	A21-M1-B44	A25-M1-B52		
A11-M2-B42	A11-M1-B50	A23-M1-B44	A26-M1-B52		

ES 2 380 054 T3

(continuación)

A12-M1-B42	A12-M1-B50	A24-M1-B44	A02-M1-B53		
A12-M2-B42	A14-M1-B50	A25-M1-B44	A05-M1-B53		
A01-M1-B43	A15-M1-B50	A26-M1-B44	A06-M1-B53		
A02-M1-B43	A16-M1-B50	A27-M2-B44	A08-M1-B53		
A03-M1-B43	A18-M1-B50	A02-M1-B45	A10-M1-B53		
A04-M1-B43	A04-M1-B50	A03-M1-B45	A11-M1-B53		
A05-M1-B43	A20-M1-B50	A05-M1-B45	A12-M1-B53		
A06-M1-B43	A21-M1-B50	A06-M1-B45	A14-M1-B53		
A07-M1-B43	A22-M1-B50	A07-M1-B45	A16-M1-B53		
A08-M1-B43	A23-M1-B50	A09-M1-B45	A17-M1-B53		
A09-M1-B43	A24-M1-B50	A10-M1-B45	A18-M1-B53		
A49-M2-B43	A25-M1-B50	A10-M2-B45	A04-M1-B53		
A10-M1-B43	A26-M1-B50	A11-M1-B45	A20-M1-B53		
A10-M2-B43	A02-M1-B51	A11-M2-B45	A21-M1-B53		
A11-M1-B43	A05-M1-B51	A12-M2-B45	A22-M1-B53		
A11-M2-B43	A06-M1-B51	A13-M2-B45	A23-M1-B53		
A14-M1-B43	A08-M1-B51	A13-M1-B45	A24-M1-B53		
A15-M1-B43	A10-M1-B51	A14-M1-B45	A25-M1-B53		
A16-M1-B43	A11-M1-B51	A15-M1-B45	A26-M1-B53		
A17-M1-B43	A12-M1-B51	A16-M1-B45	A02-M1-B54		
A18-M2-B43	A14-M1-B51	A17-M1-B45	A06-M1-B54		
A18-M1-B43	A15-M1-B51	A18-M2-B45	A08-M1-B54		
A20-M1-B43	A16-M1-B51	A18-M1-B45	A10-M1-B54		
A21-M1-B43	A17-M1-B51	A20-M1-B45	A11-M1-B54		
A23-M1-B43	A18-M1-B51	A21-M1-B45	A12-M1-B54		
A24-M1-B43	A04-M1-B51	A23-M1-B45	A17-M1-B54		
A25-M1-B43	A20-M1-B51	A24-M1-B45	A18-M1-B54		
A26-M1-B43	A21-M1-B51	A25-M1-B45	A04-M1-B54		
A27-M2-B43	A22-M1-B51	A26-M1-B45	A20-M1-B54		
A01-M1-B44	A23-M1-B51	A27-M2-B45	A22-M1-B54		
A03-M1-B44	A24-M1-B51		A23-M1-B54		
A04-M1-B44	A25-M1-B51		A24-M1-B54		
A05-M1-B44	A26-M1-B51		A25-M1-B54		
A06-M1-B44	A02-M1-B52		A26-M1-B54		
A07-M1-B44	A05-M1-B52				
A09-M1-B44	A06-M1-B52				
A10-M1-B44	A08-M1-B52				
A11-M1-B44	A10-M1-B52				
	A11-M1-B52				

ES 2 380 054 T3

(continuación)

A50-M2-B43	A30-M1-B47	A65-M1-B15	A57-M2-B08		
A50-M1-B43	A30-M2-B47	AB6-M1-B15	A59-M2-B08		
A51-M1-B43	A50-M1-B47	A67-M1-B15	A60-M2-B08		
A52-M1-B43	A50-M2-B47	A68-M1-B15	A61-M2-B08		
A53-M1-B43	A51-M1-B47	A70-M1-B15	A50-M2-B09		
A55-M2-B43	A52-M1-B47	A71-M1-B15	A51-M1-B09		
A56-M2-B43	A53-M1-B47	A65-M1-B35	A52-M1-B09		
A57-M2-B43	A53-M2-B47	A67-M2-B15	A53-M1-B09		
A58-M2-B43	A56-M2-B47	A68-M2-B15	A55-M2-B09		
A59-M2-B43	A57-M2-B47	A52-M2-B35	A59-M2-B09		
A60-M2-B43	A58-M2-B47		A60-M2-B09		
A61-M2-B43	A59-M2-B47		A61-M2-B09		
A50-M1-B44	A60-M2-B47		A50-M2-B10		
A50-M2-B44	A61-M2-B47		A51-M1-B10		
A51-M1-B44	A62-M2-B47		A52-M1-810		
A52-M1-B44	A50-M2-B48		A53-M1-B10		
A53-M1-B44	A51-M1-B48		A55-M2-B10		
A55-M2-B44	A52-M1-B48		A56-M2-B10		
A56-M2-B44	A53-M1-B48		A59-M2-B10		
A58-MA-B44	A55-M2-B48		A60-M2-B10		
A60-M2-B44	A56-M2-B48		A61-M2-B10		
A50-M2-B45	A60-M2-B48		A50-M2-B11		
A51-M1-B45	A51-M1-B50		A51-M1-B11		
A52-M1-B45	A53-M1-B50				
A53-M1-B45	A51-M1-B51				
A55-M2-B45	A52-M1-B51				
A56-M2-B45	A53-M1-B51				
A59-M2-B45	A52-M1-B52				
A60-M2-45	A53-M1-B52				
A62-M2-B45	A51-M1-B53				
	A52-M1-B53				
	A53-M1-B53				
	A53-M1-B54				
A50-M2-B05	A52-M1-B11	A53-M1-806	A51-M1-B22	A50-M2-B62	A59-M2-B70
A51-M1-B05	A53-M1-B11	A55-M2-B06	A52-M1-B22	A50-M1-B62	A60-M2-B70
A52-M1-B05	A55-M2-B11	A56-M2-B06	A53-M1-B22	A51-M1-B62	A62-M2-B70
A53-M1-B05	A56-M2-B11	A57-M2-B06	A51-M1-B23	A52-M1-B62	A50-M2-B71
A55-M2-B05	A57-M2-B11	A58-M2-B06	A52-M1-B23	A53-M1-B62	A51-M1-B71
A56-M2-B05	A59-M2-B11	A59-M2-B06	A53-M1-B23	A54-M2-B62	A52-M1-B71

ES 2 380 054 T3

(continuación)

A57-M2-B05	A60-M2-B11	A61-M2-B06	A51-M1-B24	A50-M1-B63	A53-M1-B71
A59-M2-B05	A61-M2-B11	A50-M2-B07	A52-M1-B24	A50-M2-B63	A54-M2-B71
A60-M2-B05	A50-M2-B12	A51-M1-B07	A53-M1-B24	A51-M1-B63	A55-M2-B71
A61-M2-B05	A51-M1-B12	A52-M1-B07	A51-M1-B25	A52-M1-B63	A57-M2-B71
A50-M1-B06	A52-M1-B12	A53-M1-B07	A52-M1-B25	A53-M1-B63	A60-M2-B62
A50-M2-B06	A53-M1-B12	A55-M2-B07	A53-M1-B25	A51-M1-B64	A61-M2-B71
A51-M1-B06	A55-M2-B12	A56-M2-B07	A51-M1-B26	A52-M1-B64	A62-M2-B71
A52-M1-B06	A56-M2-B12	A57-M2-B07	A52-M1-B26	A53-M1-B64	A50-M2-B73
	A57-M2-B12	A59-M2-B07	A53-M1-B26	A50-M2-B65	A54-M2-B73
	A58-M2-B12	A60-M2-B07	A57-M2-B26	A51-M1-B65	A50-M2-B74
	A59-M2-B12	A61-M2-B07	A60-M2-B26	A52-M1-B65	A50-M1-B74
	A60-M2-B12	A30-M1-B08	A51-M1-B27	A62-M2-B65	A51-M1-B74
	A61-M2-B12	A50-M2-B08	A52-M1-B27	A62-M2-B65	A52-M1-B74
	A50-M2-B13	A51-M1-B08	A53-M1-B27	A50-M2-B66	A53-M1-B74
	A55-M2-B13	A52-M1-B08	A51-M1-B28	A51-M1-B66	A60-M2-B74
	A56-M2-B13	A53-M1-B08	A52-M1-B28	A52-M1-B66	A51-M1-B75
	A59-M2-B13	A55-M2-B08	A53-M1-B28	A53-M1-B66	A52-M1-B75
	A50-M2-B14	A56-M2-B08		A59-M2-B66	A53-M1-B75
	A51-M1-B14			A50-M2-B67	A51-M1-B76
	A52-M1-B14			A51-M1-B67	A52-M1-B76
	A53-M1-B14			A52-M1-B67	A53-M1-B76
	A55-M2-B14			A53-M1-B67	A52-M1-B77
	A56-M2-B14			A60-M2-B67	A53-M1-B77
	A57-M2-B14			A50-M2-B69	A51-M1-B79
	A59-M2-B14			A51-M1-B69	A52-M1-B79
	A60-M2-B14			A52-M1-B69	A53-M1-B79
	A62-M2-B14			A53-M1-B69	A52-M1-B81
	A51-M1-B16			A61-M2-B69	A53-M1-B81
	A52-M1-B16			A50-M2-B70	
	A53-M1-B16			A57-M2-B70	
	A51-M1-B17				
	A52-M1-B17				
	A53-M1-B17				
	A51-M1-B18				
	A52-M1-B18				
	A53-M1-B18				
	A51-M1-B19				
	A52-M1-B19				
	A53-M1-B19				

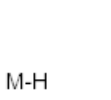
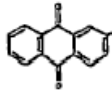
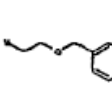

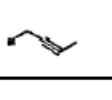
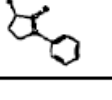
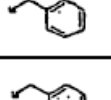
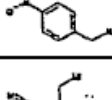
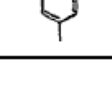
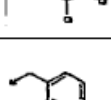
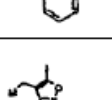
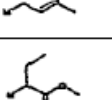
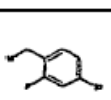
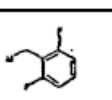
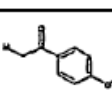
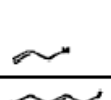
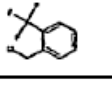
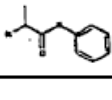
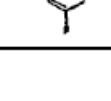
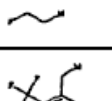
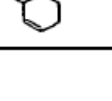
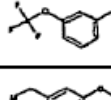
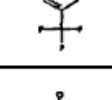
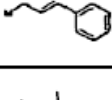
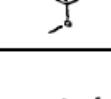
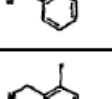
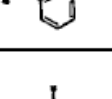
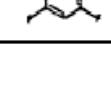
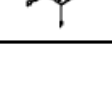




(continuación)

	A51-M1-B20				
	A52-M1-B20				
	A53-M1-B20				
	A51-M1-B21				
	A52-M1-B21				
	A53-M1-B21				



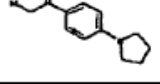


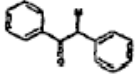



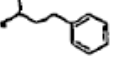
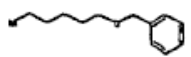
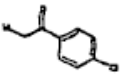


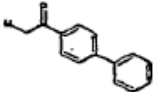


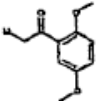


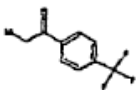

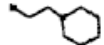
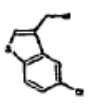
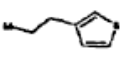



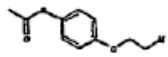
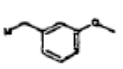
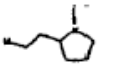


en el que cada compuesto específico individual consiste en tres unidades A-M-B, en el que cada radical A (sustituyente) se representa en la siguiente tabla VII,

Tabla VII - Grupos A

5


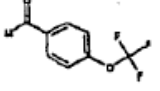

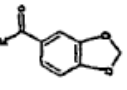
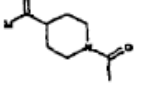

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A00		A13		A27
	A01		A14		A29
	A02		A15		A30
	A03		A16		A31
	A04		A17		A32
	A05		A18		A33
	A06		A20		A35
	A07		A21		A36
	A08		A22		A37
	A09		A23		A38
	A10		A24		A39

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A11		A25		A40
	A12		A26		
	A41		A53		A64
	A43		A54		A65
	A44		A55		A66
	A45		A56		A67
	A46		A57		A68
	A47		A58		A69
	A48		A59		A70
	A50		A60		A71
	A51		A61		
	A52		A62		

cada radical B (sustituyente) se representa en la siguiente tabla VIII,

Tabla VIII - Grupos B

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B01		B12		B23
	B02		B13		B24

(continuación)

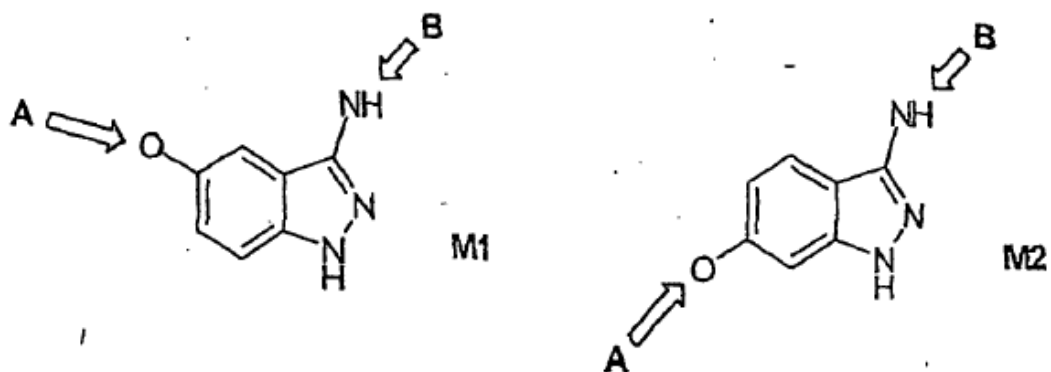
Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B03		B14		B25
	B04		B15		B26
	B05		B16		B27
	B06		B17		B28
	B07		B18		B29
	B08		B19		B31
	B09		B20		B32
	B10		B21		B33
	B11		B22		B35
	B38		B50		B63
			B51		B64
	B40		B52		B65
	B41		B53		B66

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B42		B54		B67
	B43		B55		B68
	B44		B56		B69
	B45		B57		B70
	B46		B58		B71
	B47		B59		B72
	B48		B61		B73
	B49		B62		B74
	B75		B78		B81
	B78		B79		B82
	B77		B80		B83

y

5 M se refiere al núcleo central del resto 3-aminoindazol divalente que tiene el grupo -O- en la posición 5 o 6 y está sustituido con grupos A y B, en el que M puede variar entre M1 y M2, según las fórmulas siguientes, identificando cada una un compuesto que está sustituido con grupos A-O- en la posición 5 (M1) o en la posición 6 (M2),



estando cada uno de los grupos A o B de la tabla VII y VIII identificado con la fórmula química apropiada que también indica el punto de unión con el resto de la molécula M.

- 2.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un derivado de aminoindazol según se define en la reivindicación 1 y, al menos, un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 3.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para un uso simultáneo, por separado o secuencial en una terapia anticáncer.
- 4.- Un producto o kit que comprende un derivado de aminoindazol de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de éste según se define en la reivindicación 2, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una

10 preparación combinada para un uso simultáneo, por separado o secuencial en una terapia anticáncer.
- 5.- Un derivado de aminoindazol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, según se define en la reivindicación 1, para su uso como un medicamento.
- 6.- El uso de un derivado de aminoindazol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, según se define en la

15 reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades provocadas y/o asociadas con una actividad proteína quinasa alterada.
- 7.- El uso según la reivindicación 6 para tratar tumores.