



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 411 655**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2003 E 03725180 (8)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1506176**

---

④ Título: **Derivados de aminoindazol activos como inhibidores de quinasas, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

⑩ Prioridad:

**17.05.2002 US 381092 P**

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.07.2013**

⑬ Titular/es:

**PFIZER ITALIA S.R.L. (100.0%)**  
Strada Statale 156 Km. 50  
04010 Latina , IT

⑭ Inventor/es:

**MARTINA, KATIA y  
BRILL, WOLFGANG**

⑮ Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 411 655 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, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a derivados de aminoindazol activos como inhibidores de quinasas y, más concretamente, se refiere a 3-aminoindazoles y sus derivados, 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 relacionadas con una mala regulación de las proteínas quinasas.

**Antecedentes**

10 El mal funcionamiento de las proteínas quinasas (PK) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican PK. El aumento de actividad de las PK también está implicado en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia de próstata benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis asociada a artritis, y estenosis y reestenosis postquirúrgicas. Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias, y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también pueden desempeñar un papel muy importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Para obtener información general sobre el mal funcionamiento o la mala regulación de las PK, véase, por ejemplo, "Current Opinion in Chemical Biology", 1999, 3, 459-465.

**Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a un uso para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad alterada de las proteínas quinasas según la reivindicación 1 adjunta.

La presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad de las proteínas quinasas *in vitro* según la reivindicación 6 adjunta.

25 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 7 adjunta.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 15 adjunta.

La presente invención se refiere a una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 33 adjunta.

30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de compuesto fórmula (I) según la reivindicación 34 adjunta.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso como un medicamento según la reivindicación 36 adjunta.

35 Un objeto de la invención es proporcionar compuestos que sean útiles en terapia como agentes contra una multitud de enfermedades provocadas por y/o asociadas con una mala regulación de la actividad de las proteínas quinasas.

Otro objeto consiste en proporcionar compuestos que estén dotados de actividad inhibidora de múltiples proteínas quinasas.

40 Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de la invención, denominados de aquí en adelante de forma abreviada derivados de aminoindazol, están dotados de actividad inhibidora de múltiples proteínas quinasas y que, por tanto, son útiles en terapia para el tratamiento de enfermedades asociadas con la mala regulación de las proteínas quinasas.

45 De forma más específica, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres que incluyen, pero sin limitación: carcinoma tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, 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 linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso,

queratoxantoma, cáncer folicular de tiroide y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las PK en la regulación de la proliferación celular, estos compuestos también son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos proliferativos celulares tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares

5 asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis asociada a artritis, y estenosis y reestenosis postquirúrgica. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como sugiere el hecho de que cdk5 participa en la fosforilación de la proteína tau (*J. Biochem.*, 117, 741-749, 1995).

Los compuestos de la presente invención, como moduladores de la apoptosis, también pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, las infecciones virales, la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con 10 VIH, las enfermedades autoinmunológicas y los trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral.

15 Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina (cdk) y también como inhibidores de otras proteínas quinasas tales como, por ejemplo, la proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-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, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, y por tanto son eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas quinasas.

#### **Descripción detallada de la invención**

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

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

25 En *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998), 8(7), 715-720, se divultan derivados de *N,N'*-urea cíclicos que portan grupos 3-aminoindazol como inhibidores de la proteasa del VIH.

En los documentos WO 99/32111 y WO 99/32106 de Bayer Co., se divultan derivados de diarilurea útiles bien como inhibidores de la quinasa p38 para el tratamiento de enfermedades distintas del cáncer, así como para el tratamiento del crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa RAF; entre los compuestos exemplificados específicamente en los mismos, está la *N*-[4-[(piridil-4-il)oxi]fenil]-*N'*-[6-cloro-(indazol-3-il)]-urea.

30 En el documento WO 91/17162 de Pfizer Ltd, se dan a conocer derivados de imidazopiridina sustituidos adicionalmente con restos arilo, por ejemplo, con indazolilaminocarbonilfenilo, como antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF).

En el documento WO 01/02369 de Agouron Pharmaceuticals Inc., se divultan compuestos de indazol sustituidos adicionalmente en la posición 3 con grupos distintos de amino o sus derivados como poseedores de actividad 35 inhibidora de proteínas quinasas.

En el documento US 5.714.514 de Hoechst, se divultan mercaptocianoacriloilamino- o alquiliocianoacriloilaminoheterociclos, como útiles en el tratamiento de trastornos asociados con el aumento del crecimiento celular.

40 En el documento WO 99/65870 de Vertex Pharmaceuticals Inc., se divultan derivados de 1-acilamino-3-(*N*-arilsulfonil-*N*-alcoxiamino)-2-hidroxipropano, en los que un resto arilo también comprende grupos indazol, como inhibidores de la aspartil proteasa del VIH.

En el documento WO 97/03069 de Glaxo Group Ltd., se divultan quinolilamino- y quinazolilamino-indazoles como poseedores actividad inhibidora de la proteína tirosina quinasa. Los arilamino-indazoles sustituidos adicionalmente en la posición 5 por anillos heterocíclicos se divultan en el documento WO 95/28400 de Glaxo Group Ltd. como poseedores de actividad agonista selectiva hacia 5-HT1, siendo dichos compuestos publicados como útiles en el tratamiento de la migraña.

45 Se conocen algunos otros derivados de indazol específicos como agentes terapéuticos: en particular se divultan 3-[3-(morfolin-4-il)propionilamino]indazol, 3-(*N,N*-dietilamino)propilamino-5-metoxiindazol, 3-[3-(3-metil)morfolin-4-il]propilamino-5-metoxiindazol, 3-(*N,N*-dietilamino)propilamino-5-metilindazol y 3-[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 divulta el 3-[(2-hidroxifenil)carbonilamino]indazol como agente antimicrobiano [véase, *Pharmazie* (1990), 45(6), 441-442].

En la técnica, se conocen otros varios indazoles, divulgados principalmente como productos químicos intermedios o

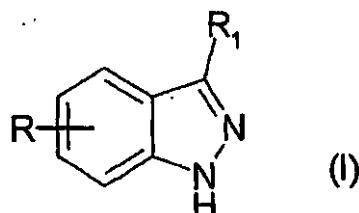
con otros objetivos distintos de un objetivo terapéutico, por ejemplo, estabilizantes de polímeros, agentes blanqueadores, tintes y similares.

Entre ellos, 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, 5 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.].

En el documento JP-A-08022109 de Heisei, se divultan sulfonilaminoindazoles y, más particularmente, alquilogifenilsulfonilaminoindazoles de cadena larga como compuestos formadores de tinte azul verdoso.

Además, en la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 09/962162 pendiente de concesión junto a la presente (presentada el 26 de septiembre de 2001, en nombre de Pharmacia & Upjohn S.p.A.) que está incorporada en la presente memoria por referencia, se divultan derivados de 3-aminoindazol, bien sustituidos o no sustituidos en el resto fenilo con grupos alcoxi, ariloxi, arilalquilo y similares como inhibidores de las proteínas quinasas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un uso para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad alterada de las proteínas quinasas mediante la administración a un mamífero en necesidad de ello de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



en la que

**R** es, en la posición 5 o 6 del anillo de indazol, un arilo opcionalmente sustituido con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;

30 **R<sub>1</sub>** es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre -N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NHCOR', -NHCONR'R", -NHSO<sub>2</sub>R' o NHCOOR';

**R<sub>a</sub>** y **R<sub>b</sub>** son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

35 **R'** y **R"** son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, en los que arilo es como se ha definido anteriormente; o un heterociclico o heterocicliclalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 5 o 6 miembros; o cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, **R'** y **R"** pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre S, O o N;

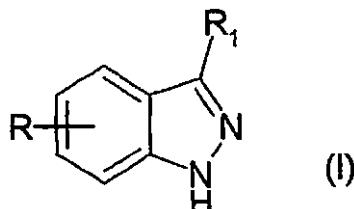
40 o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que la enfermedad causada por y/o asociada con una actividad alterada de las proteínas quinasas es un trastorno proliferativo celular seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunológicas y trastornos neurodegenerativos, hiperplasia de próstata benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis asociada con artritis, y estenosis y reestenosis postquirúrgicas;

45 con la condición de que dicho compuesto de fórmula (I) no sea *N*-[6-(3-piridil)-1*H*-indazol-3-il]-butanamida, *N*-[6-fenil-1*H*-indazol-3-il]-butanamida, *N*-[(6-furan-3-il)-1*H*-indazol-3-il]-butanamida, *N*-[[6-(4-benciloxi)fenil]-1*H*-indazol-3-il]-butanamida, *N*-[6-(4-hidroxi-fenil)-1*H*-indazol-3-il]-butanamida, *N*-[[6-(3,5-difluorofenil)-1*H*-indazol-3-il]-butanamida y *N*-[6-(3-tienil)-1*H*-indazol-3-il]-butanamida.

50 Preferentemente, el cáncer se selecciona entre carcinoma, tumores de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linfoides o mieloides, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

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

La presente invención proporciona además un compuesto representado por la fórmula (I):



5 en la que

**R** es, en la posición 5 o 6 del anillo de indazol, un grupo arilo opcionalmente sustituido con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;

**R**<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre:

N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NHCOR', -NHCONR'R'', -NHSO<sub>2</sub>R' o -NHOOR';

10 **R**<sub>a</sub> y **R**<sub>b</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

**R'** y **R''** son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, en los que arilo es como se ha definido anteriormente, o un heterociclico o heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 5 o 6 miembros; o, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, **R'** y **R''** pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre S, O o N;

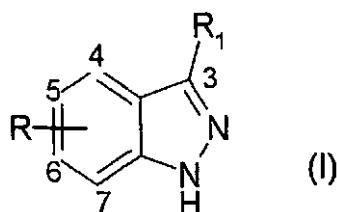
o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que dicho compuesto de fórmula (I) no sea *N*-(6-(3-piridil)-1*H*-indazol-3-*i*l)-butanamida, *N*-(6-fenil-1*H*-indazol-3-*i*l)-butanamida, *N*-(6-furan-3-*i*l)-1*H*-indazol-3-*i*l]-butanamida, *N*-(6-(4-benciloxi)fenil)-1*H*-indazol-3-*i*l]-butanamida, *N*-(6-(4-hidroxi-fenil)-1*H*-indazol-3-*i*l]-butanamida, *N*-(6-(3,5-difluorofenil)-1*H*-indazol-3-*i*l]-butanamida y *N*-(6-(3-tienil)-1*H*-indazol-3-*i*l]-butanamida.

A menos que se establezca lo contrario, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) en sí, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier procedimiento de tratamiento terapéutico que los comprende, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos y complejos.

25 Si está presente un centro quiral u otra forma de un centro isomérico en un compuesto de la presente invención, se pretende que todas las formas de dicho isómero o dichos isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, estén englobados por la presente memoria. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar en forma de una mezcla racémica o en forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida, o se puede separar la mezcla racémica mediante técnicas bien conocidas, pudiéndose usar un enantiómero individual solo. En los casos 30 en los que los compuestos tengan enlaces dobles de carbono-carbono insaturados, los isómeros tanto *cis* (Z) como *trans* (E) pertenecen al ámbito de la presente invención. En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas tales como tautómeros ceto-enólicos, se contempla la inclusión de cada forma tautomérica en la invención, bien en equilibrio o predominantemente en una forma.

35 En la presente descripción, como se ha indicado anteriormente, **R** está en la posición 5 o 6 del grupo indazol, de acuerdo con el siguiente sistema de numeración:



En la presente descripción, a menos que se establezca lo contrario, la expresión "átomo de halógeno" pretende significar átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

40 La expresión "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado" pretende significar 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 "grupo alquenilo o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" pretende significar cualquiera de los grupos alquilo lineales o ramificados anteriormente mencionados, con de 2 a 6 átomos de carbono, que portan además un doble o triple enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo o alquinilo de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-

propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" pretende significar cualquier anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 El término "arilo" pretende significar un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico, así como heterocíclico, con de 1 a 4 restos del anillo, bien condensados o enlazados entre sí por enlaces sencillos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclicos o heterocíclicos es aromático.

10 A partir de lo indicado anteriormente, es evidente para el experto en la materia que, aunque cualquier grupo arilo con 0 heteroátomos es un anillo carbocíclico aromático, cualquier grupo arilo con de 1 a 3 heteroátomos es un anillo heterocíclico aromático, también conocido como grupo heteroarilo.

A menos que se establezca lo contrario, dichos grupos heteroarilo son anillos de 5 o 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

15 Los ejemplos no limitantes de grupos arilo de la invención son, por ejemplo, fenilo, indanilo, bifenilo,  $\alpha$ - o  $\beta$ -naftilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantracenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, imidazopiridilo, 1,2-metilendioxifenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirrolifenilo, furilo, fenilfurilo, benzotetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, cromenilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, isoindolinilfenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,6-difenilpiridilo, quinoxalinilo, pirazinilo, fenilquinolinilo, benzofurazanilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, y similares.

20 La expresión "heterociclico de 5 o 6 miembros", que por tanto incluye grupos heterocíclicos aromáticos también denominados grupos arilo, también pretende significar un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, con 1 a 3 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre.

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

25 Cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> es un grupo -NHCONR'R", y R' y R" se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estos también pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre S, O o N, además del átomo de N unido directamente a R' y R".

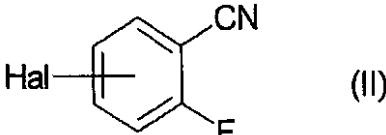
30 Para obtener información general sobre los grupos heterocíclicos anteriores, véase, por ejemplo, los derivados de amino cílicos de la siguiente Tabla VI.

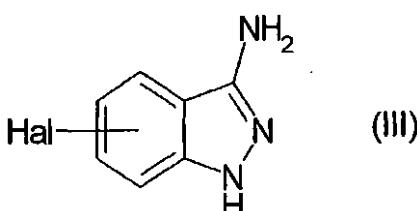
Según toda la información anterior, es evidente para el experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre se haya identificado como un nombre compuesto tal como, por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterocicilalquilo y similares, tiene que considerarse como compuesto de manera convencional por las partes de las que deriva. A este respecto, el término "heterocicilalquilo" significa grupo alquilo lineal o ramificado que también está sustituido por un grupo heterociclico, como se ha definido anteriormente. De acuerdo con los significados anteriores proporcionados para R, R<sub>1</sub>, R' y R", cualquiera de los grupos anteriores puede estar además opcionalmente sustituido en cualquiera de sus posiciones libres con uno o más grupos, por ejemplo, de 1 a 6 grupos, seleccionados entre: halógeno, nitrógeno, grupos oxo (=O), carboxi, ciano, alquilo, alquilo perfluorado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico, grupos amino y sus derivados tales como, por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido,

35 alquilureido o arilureido; grupos carbonilamino y sus derivados tales como, por ejemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxcarbonilamino; grupos hidroxi y sus derivados tales como, por ejemplo, alcoxi, ariloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, o alquilidenaminooxi; grupos carbonilo y sus derivados tales como, por ejemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxcarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquinoxcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados azufrados tales como, por ejemplo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinito, arilsulfinito, arilsulfoniloxi, 40 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

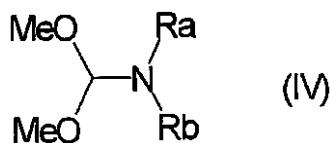
A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los anteriores sustituyentes puede estar sustituido además con uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o de bases libres. La naturaleza de la sal no es importante, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos son fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico,

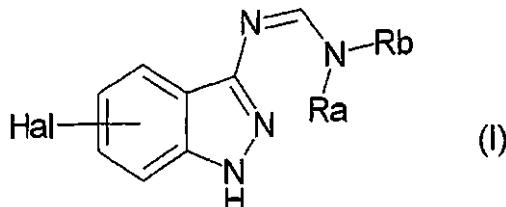
- tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de
- 5 base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar mediante procedimientos convencionales a partir del correspondiente compuesto de la presente invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la sal apropiados.
- 10 Una primera realización de la invención se representa mediante los derivados de fórmula (I), en la que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCOR', en el que R' es como se ha definido anteriormente.
- Otra realización de la invención se representa mediante los derivados de fórmula (I), en la que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCONR'R'', en el que R' o R'' es un átomo de hidrógeno y el R' o R'' restante es como se ha definido anteriormente.
- 15 Otra realización de la invención se representa mediante los derivados de fórmula (I), en la que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCONR'R'', en el que ambos R' y R'' son, como se han definido anteriormente, distintos de hidrógeno.
- Otra realización de la invención se representa mediante los derivados de fórmula (I), en la que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHSO<sub>2</sub>R', en el que R' es como se ha definido anteriormente.
- 20 Otra realización de la invención se representa mediante los derivados de fórmula (I), en la que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCOOR', en el que R' es como se ha definido anteriormente.
- Otra realización de la invención se representa mediante los derivados de fórmula (I), en la que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que ambos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son grupos metilo.
- 25 Preferentemente, en todas las clases anteriores, el grupo arilo opcionalmente sustituido, en la posición 5 o 6 del anillo de indazol, se selecciona entre cualquier grupo arilo de 5 o 6 miembros con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, además opcionalmente benzocondensados.
- Los ejemplos típicos de los grupos arilo preferidos de la invención son, por ejemplo, fenilo, bifenilo,  $\alpha$ - o  $\beta$ -naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y similares.
- 30 Los ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I), opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, se enumeran convenientemente en el apartado experimental y en las reivindicaciones.
- Como se ha expuesto anteriormente, otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I).
- 35 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden obtener mediante un procedimiento que comprende:
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con hidrato de hidrazina
- 

(II)
- en la que Hal es un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (III):
- 

(III)
- 40 en la que el átomo de halógeno está en la posición 5 o 6 del anillo de indazol;
- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un derivado de dimetilacetal adecuado de fórmula (IV):

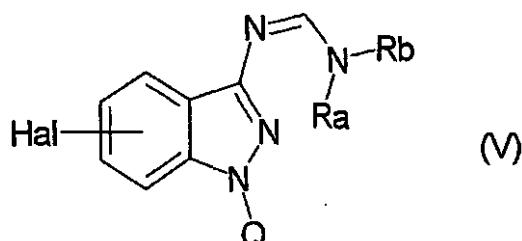


en la que ambos  $R_a$  y  $R_b$  son como se han definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (I):

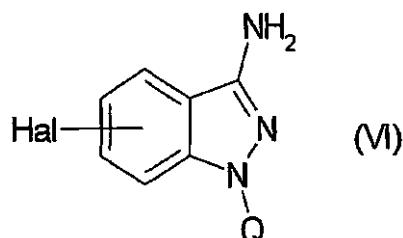


5 en la que  $R_a$  y  $R_b$  son como se han definido anteriormente; y, opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (I) así obtenido en otro compuesto de fórmula (I), mediante:

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I), como en la etapa (b) del procedimiento, con un agente protector de nitrógeno de indazol adecuado o, en variante, apoyarlo sobre una resina polimérica adecuada para obtener un compuesto de fórmula (V):



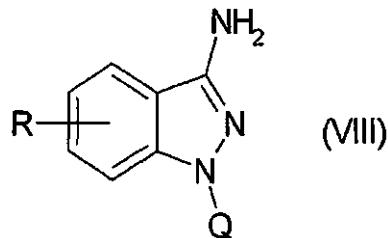
10 en la que Q es el grupo protector de nitrógeno anterior o representa la resina de soporte; d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con monohidrato de hidrazina para obtener un compuesto de fórmula (VI):



e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un derivado de ácido borónico adecuado de fórmula (VII):

15  $R\text{-B(OH)}_2$  (VII)

en la que R es como se ha definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (VIII):

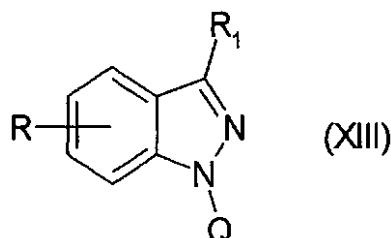


y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (f.1) o (f.2), de la siguiente manera:

20 f.1) con uno cualquiera de los compuestos de fórmula (IX), (X), (XI) o (XII):

R'CO-Z	(IX)
R'SO <sub>2</sub> -Z	(X)
R'-NCO	(XI)
R'OCO-Z	(XII)

en las que R' es como se ha definido anteriormente y Z es un átomo de halógeno o un grupo saliente adecuado, para obtener los compuestos de fórmula:



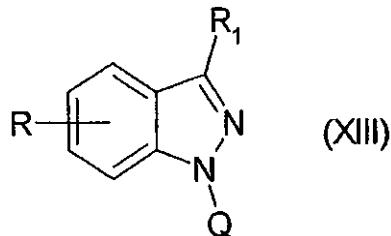
5

en la que R y Q son como se han definido anteriormente y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCOR', -NHSO<sub>2</sub>R', -NHCONHR' o -NHCOOR'; o

f.2) con una amina adecuada de fórmula (XIV):



10 en la que R' y R" son como se han definido anteriormente, en presencia de un derivado de cloroformato de arilo adecuado para obtener un compuesto de fórmula (XIII)



en la que R y Q son como se han definido anteriormente y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCONR'R";

15 g) desproteger el compuesto de fórmula (XIII) que se obtiene de acuerdo con una cualquiera de las etapas (f.1) o (f.2) o, en variante, escindir la resina polimérica para obtener el compuesto deseado de fórmula (I) y, si se desea, convertirla en otro compuesto de fórmula (I) y/o en o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Como resultado de todo lo anterior, será evidente para los expertos en la materia que si un compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con el procedimiento anterior, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en isómeros individuales de fórmula (I), realizada de acuerdo con técnicas convencionales, sigue estando dentro del ámbito de la presente invención.

25 De forma similar, la conversión en el compuesto libre (I) de una de sus sales correspondientes, de acuerdo con procedimientos muy conocidos en la materia, sigue estando dentro del ámbito de la invención. De acuerdo con la etapa (a) del procedimiento, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II), preferentemente 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo o 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo, con hidrato de hidrazina para obtener la formación del anillo de indazol.

La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, en un alcohol inferior, preferentemente *n*-butanol, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas.

30 De acuerdo con la etapa (b) del procedimiento, el compuesto de fórmula (I) que tiene R<sub>1</sub> como un grupo -N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, se puede preparar fácilmente haciendo reaccionar el derivado de indazol de fórmula (III) con un derivado de dimetilacetal de fórmula (IV), por ejemplo, dimetilacetal de dimetilformamida, en el que ambos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son grupos metilo.

La reacción se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, trabajando en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida, a temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 8 a aproximadamente 36 horas.

5 De acuerdo con la etapa (c) del procedimiento, el derivado de indazol de fórmula (I), en la que  $R_1$  es un grupo  $-N=CH-NR_aR_b$  bien se protege en el átomo de nitrógeno de indazol o, en variante, se coloca sobre una resina polimérica adecuada.

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

10 En esta misma posición, en la alternativa, este derivado de indazol también puede estar convenientemente sujeto a un soporte polimérico inerte tal como, por ejemplo, la resina de cloruro de 2-cloro-trítilo, la resina de cloruro de trítilo, la resina de Wang de carbonato de *p*-nitrofenilo o el poliestireno de bromo-(4-metoxifenil)metilo, todos ellos conocidos convencionalmente en este campo.

15 Evidentemente, esta misma opción es particularmente ventajosa para preparar los compuestos de fórmula (I) en condiciones de síntesis en fase sólida (SPS), típicamente adoptadas en la preparación de bibliotecas de compuestos de acuerdo con técnicas de química combinatoria como, por ejemplo, las indicadas más adelante.

20 La reacción con la resina se lleva a cabo en presencia de un ligero exceso de una base adecuada, por ejemplo, una amina, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 2-*terc*-butilimin-2-dietilamin-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diaza-fosforina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona y similares.

25 Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en 1-metil-2-pirrolidinona a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

25 La reacción se puede realizar mediante la adición a una suspensión de la resina, la base y el derivado de indazol, y mediante la agitación a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante un tiempo adecuado de hasta, por ejemplo, 24 horas.

30 De acuerdo con la etapa (d) del procedimiento, el derivado de fórmula (V) protegido o apoyado en el polímero se hace reaccionar con monohidrato de hidrazina en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, piridina y mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de mezclas de piridinaagua, a una temperatura que varía de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de 24 horas a unos pocos días, por ejemplo, 48 horas.

35 De acuerdo con la etapa (e) del procedimiento, los derivados de 3-amino-indazol de fórmula (VI) se hacen reaccionar después con un ácido borónico adecuado de fórmula (VII), de acuerdo a las condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas.

35 Típicamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, acetato de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno-dicloropaladio, tetraquis(trifenilfosfin)paladio o cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio. La reacción se produce mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de cesio, fosfato de potasio tribásico y similares, y un ligando de paladio, por ejemplo trifenilfosfina.

40 A este respecto, el compuesto de fórmula (VI) se suspende en un disolvente desgasificado adecuado tal como tolueno, *N*-metil-2-pirrolidona, dimetoxietano, dioxano, y similares; prefiriéndose una mezcla de agua y dimetoxietano.

45 Posteriormente, a continuación, a esto se añade el compuesto de fórmula (VII), el catalizador, la base y el ligando. Luego se lleva la suspensión hasta una temperatura adecuada que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C mientras que se mantiene la agitación durante un tiempo de aproximadamente 8 horas a unos pocos días, por ejemplo, 48 horas. La reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte.

45 A continuación, se puede hacer reaccionar convenientemente el derivado de indazol de fórmula (VIII) preparado de este modo de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (f.1) o (f.2).

50 De acuerdo con la etapa (f.1) del procedimiento, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo adecuado de fórmula (IX), (X), (XI) o (XII), de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

50 Típicamente, el compuesto de fórmula (VIII) se puede hacer reaccionar con: un compuesto de fórmula (IX) con el fin de obtener el correspondiente derivado de amido, en el que  $R_1$  es un grupo  $-NHCOR'$  y  $R'$  es como se ha definido anteriormente; un compuesto de fórmula (X) para obtener el correspondiente derivado de sulfonamido en el que  $R_1$  es un grupo  $-NHSO_2R'$  y  $R'$  es como se ha definido anteriormente; un compuesto de fórmula (XI) para obtener el derivado de ureido correspondiente, en el que  $R_1$  es un grupo  $-NHCONHR'$  y  $R'$  es como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula (XII) para obtener el correspondiente derivado de carbamato, en el que

R<sub>1</sub> es un grupo -NHCOOR' y R' es como se ha definido anteriormente.

Una cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales que se usan normalmente en la preparación de derivados de amino funcionalizados, partiendo de la amina correspondiente.

Preferentemente, en los compuestos de fórmula (IX), (X) o (XII), Z representa un átomo de halógeno y, aún más preferentemente, un átomo de cloro.

A este respecto, el compuesto de fórmula (VIII) se disuelve en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, piridina y mezclas de los mismos, y se añade una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, 1-metil-imidazol, y similares. A continuación, se añade el compuesto de fórmula general (IX), (X) o (XII), y ese agita la mezcla durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C. En todos los de estas reacciones, se puede usar opcionalmente un catalizador adecuado tal como dimetilamino-piridina.

Preferentemente, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de fórmula general (IX) o (X), se requiere un tratamiento adicional con hidróxido de amonio para eliminar cualquier producto secundario que se forme.

15 Cuando se usa un isocianato de fórmula general (XI), las condiciones de reacción son aquellas como las presentadas anteriormente, a excepción de que la base puede no ser necesaria.

Alternativamente, como en la etapa (f.2) del procedimiento, se puede hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula R'R"NH (XIV), en presencia de un cloroformiato de arilo adecuado, por ejemplo cloroformiato de 4-nitrofenilo o de 4-clorofenilo, para obtener el correspondiente derivado de ureido -NHCONR'R" de fórmula (XIII).

Como ejemplo, al compuesto de fórmula (VIII) disuelto adecuadamente en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos, se añade una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, 1-metil-imidazol y similares, junto con un cloroformiato de arilo adecuado, por ejemplo, cloroformiato de 4-nitrofenilo o de 4-clorofenilo. Se agita la mezcla durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. Luego se añade el compuesto de fórmula (XIV) a esta suspensión, y se agita la mezcla de aproximadamente 12 horas a aproximadamente unos días, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C.

Por último, de acuerdo con la etapa (g) del procedimiento, se desprotege el compuesto de fórmula (XIII) en el átomo de nitrógeno del indazol trabajando de acuerdo con procedimientos convencionales, en condiciones ácidas. Por tanto, se suspende el compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado tal como alcohol metílico, alcohol etílico o similar, y se añade una solución concentrada de ácido clorhídrico. Se agita la mezcla durante un tiempo adecuado de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 15 horas a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente a aproximadamente 20 °C.

Alternativamente, este mismo producto intermedio de fórmula (XIII) se escinde de la resina que lo sujeta.

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

40 En la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquier variante del procedimiento, pretendiéndose que todas ellas estén dentro del ámbito de la presente invención, es necesario proteger apropiadamente los grupos funcionales opcionales tanto de los materiales de partida, como de los reactivos o los productos intermedios de los mismos, y que podrían dar lugar a reacciones secundarias no deseadas, de acuerdo con las técnicas convencionales.

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

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

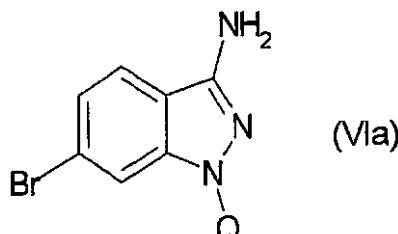
50 Los materiales de partida de fórmula (II) del procedimiento anterior son conocidos y están disponibles en el mercado o, en variante, se pueden preparar de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Del mismo modo, si no se encuentran disponibles en el mercado en sí, los compuestos de fórmula (IV), (VII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIV), son todos conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos muy conocidos.

Como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula (I) de la invención se preparan convenientemente de acuerdo con técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la materia, efectuando las reacciones mencionadas anteriormente entre los productos intermedios en serie y trabajando en condiciones sanitarias y

fitosanitarias.

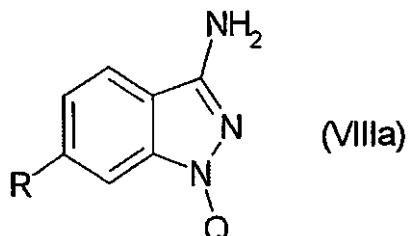
Todos los compuestos preferidos de la invención, siempre que sea apropiado en forma de sales farmacéuticamente aceptables, se indican convenientemente en la presente memoria y se definen como productos mediante un procedimiento, es decir, como productos de fórmula (I) que se pueden obtener, por ejemplo, a través de un procedimiento dado.

Por lo tanto, en la presente memoria, se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vla):



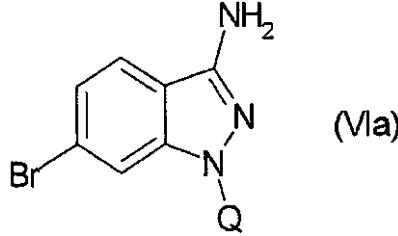
10

en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trilito) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):

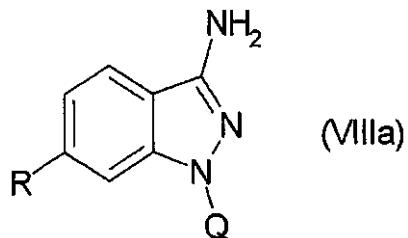


15 a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (IX), según lo indicado en la tabla II, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vla):



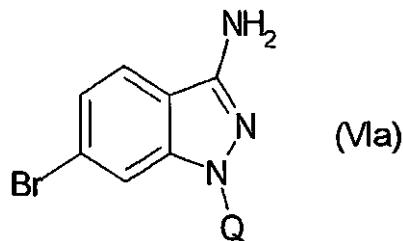
20 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trilito) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):



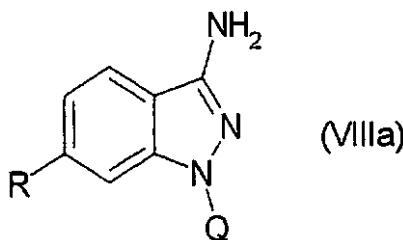
a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (X), según lo expuesto en la tabla III, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

25 También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el

procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIa):



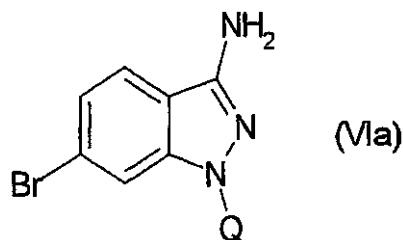
en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):



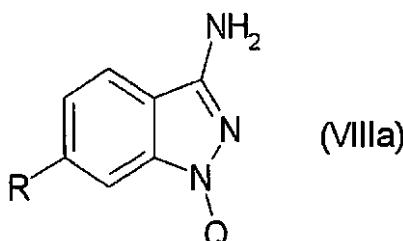
5

a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (XI), según lo expuesto en la tabla IV, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

10 También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIa):

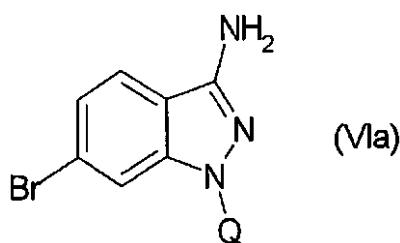


en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):

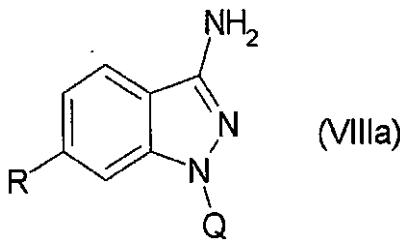


15 a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (XII), según lo expuesto en la tabla V, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIa):

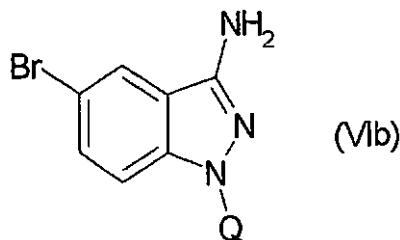


en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):

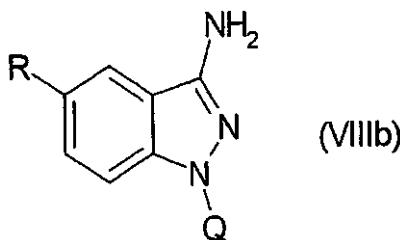


- 5 a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (XIV), según lo expuesto en la tabla VI, en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

10 También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIb):

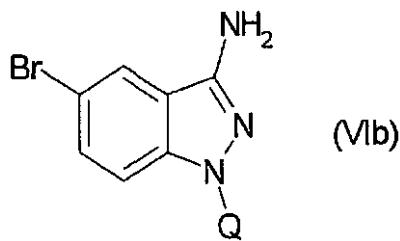


en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):

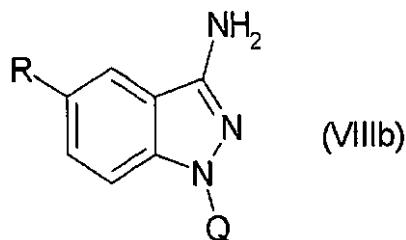


- 15 a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (IX), según lo expuesto en la tabla II, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIb):

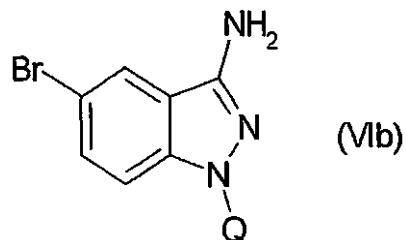


en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):

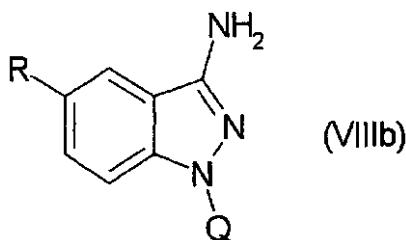


- 5 a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (X), según lo expuesto en la tabla III, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIb):

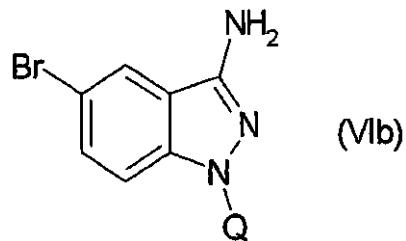


- 10 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):

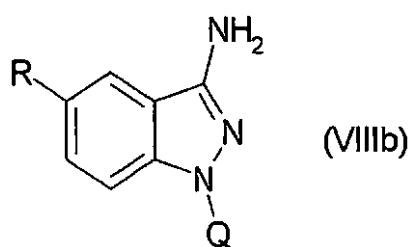


a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (XI), según lo expuesto en la tabla IV, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

- 15 También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIb):

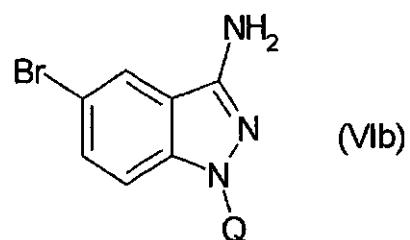


- 20 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):

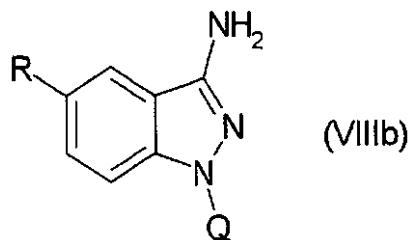


a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (XII), según lo expuesto en la tabla V, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

5 También se proporcionan nuevos compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden obtener, por ejemplo, a través de una técnica de química combinatoria de acuerdo con el procedimiento anterior, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIb):



en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII), según lo expuesto en la tabla I, para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):



10

a continuación, haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (XIV), según lo expuesto en la tabla VI, en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo, y realizando posteriormente la etapa (g) del procedimiento.

Tabla I

Compuestos de fórmula R-B(OH) <sub>2</sub> (VII)	
1.	ácido 2,4-difluorofenilborónico
2.	ácido 2,4-dimetoxifenilborónico
3.	ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico
4.	ácido 2,5-difluorofenilborónico
5.	ácido 2,5-dimetoxifenilborónico
6.	ácido 2-metilfenilborónico
7.	ácido 2-etoxifenilborónico
8.	ácido (2-metiltio)fenilborónico
9.	ácido 2,6-dimetilbencenoborónico
10.	ácido (3,4-dimetilfenil)borónico
11.	ácido 3,4-diclorofenilborónico

15

(Continuación)

<b>Compuestos de fórmula R-B(OH)<sub>2</sub> (VII)</b>	
12.	ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico
13.	ácido 3-clorofenilborónico
14.	ácido 3,5-dimetilfenilborónico
15.	ácido 3-metilfenilborónico
16.	ácido 3-acetilfenilborónico
17.	ácido 3-metoxifenilborónico
18.	ácido 2,5-dimetilbencenoborónico
19.	ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico
20.	ácido 4-tolilborónico
21.	ácido 4-acetilfenilborónico
22.	ácido (4-isopropilfenil)borónico
23.	ácido 4-fluorofenilborónico
24.	ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico
25.	ácido 4-metoxifenilborónico
26.	ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico
27.	ácido 4-(etiltiofenil)borónico
28.	ácido 3-acetilfenilborónico
29.	ácido 3-fluorofenilborónico
30.	ácido 3-acetamidobencenoborónico
31.	ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico
32.	ácido 3-etoxifenilborónico
33.	ácido fenilborónico
34.	ácido 2-fluorofenilborónico
35.	ácido 2-metoxifenilborónico
36.	ácido 2-tiofenoborónico (no incluido en la presente invención)
37.	ácido tiofen-3-borónico (no incluido en la presente invención)
38.	ácido 4-cianofenilborónico
40.	ácido (2-cianofenil)borónico
41.	ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico

Tabla II

Compuestos de fórmula R'CO-Z (IX)	
1.	cloruro de acetilo
2.	cloruro de isobutirilo
3.	cloruro de difenilacetilo
4.	cloruro de 2-fenilbutirilo
5.	cloruro de dl-2-metilbutirilo
6.	cloruro de 2-ethylhexanoílo
7.	cloruro de 2-n-propil-n-valeroílo
8.	cloruro de 2-fenoxipropionilo
9.	cloruro de 2,3,6-trifluorobenzoílo
10.	cloruro de 2,4-dimetoxibenzoílo
11.	cloruro de 2-metoxibenzoílo
12.	cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoílo
13.	cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo
14.	cloruro de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoílo
15.	cloruro de 3,5-diclorobenzoílo
16.	cloruro de 3-clorobenzoílo
17.	cloruro de 3-fluorobenzoílo
18.	cloruro de ciclopropanecarbonilo
19.	cloruro de 2,4-difluorobenzoílo
20.	cloruro de ciclobutanecarbonilo
21.	cloruro de ciclopentanecarbonilo
22.	cloruro de 2-furoílo
23.	cloruro de propionilo
24.	cloruro de 4-metoxifenilacetilo
25.	cloruro de 3-metoxifenilacetilo
26.	cloruro de ciclopentilacetilo
27.	cloruro de fenilacetilo
28.	cloruro de butirilo
29.	cloruro de 3-ciclopentilpropionilo
30.	cloruro de metoxiacetilo
31.	cloruro de 4-clorofenoxyacetilo
32.	cloruro de benciloxiacetilo
33	cloruro de ácido O-acetilmandélico
34	cloruro de <i>N</i> -( <i>p</i> -toluenesulfonil)-1-fenilatanilo

Tabla III

Compuestos de fórmula R'SO <sub>2</sub> -Z (X)	
1.	cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo
2.	cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo
3.	cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo
4.	cloruro de 4-N-propilbencenosulfonilo
5.	cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo
6.	cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo
7.	cloruro de metanosulfonilo
8.	cloruro de 2-tiofenosulfonilo
9.	cloruro de 5-clorotifeno-2-sulfonilo
10.	cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo

Tabla IV

Compuestos de fórmula R'-NCO (XI)	
1.	isocianato de isopropilo
2.	isocianato de sec-butilo
3.	isocianato de o-tolilo
4.	isocianato de 2-metoxifenilo
5.	isocianato de 3-metoxifenilo
6.	isocianato de 4-metoxifenilo
7.	isocianato de fenilo
8.	isocianato de etilo
9.	isocianatoacetato de etilo
10.	isocianato de <i>n</i> -propilo
11.	isocianato de <i>n</i> -butilo

Tabla V

Compuestos de fórmula R'OCO-Z (XII)	
1.	cloroformiato de fenilo
2.	cloroformiato de 4-clorofenilo
3.	cloroformiato de bencilo
4.	cloroformiato de isobutilo
5.	cloroformiato de 4-nitrofenilo
6.	cloroformiato de 4-fluorofenilo

Tabla VI

Compuestos de fórmula HNR'R'' (XIV)	
1.	piperidina
2.	butilamina
3.	4-(2-aminoetil)morfolina
4.	1-(3-aminopropil)imidazol
5.	piperazina
6.	tetrahidrofurfurilamina
7.	fenetilamina
8.	3-fenilpropilamina
9.	<i>n</i> -propilamina
10.	isobutilamina
11.	ciclopropanometilamina
12.	2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina
13.	4-metilpiperidina
14.	1-metilpiperazina
15.	1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona
16.	1,3-diaminopropano
17.	etilendiamina
18.	4-hidroxipiperidina
19.	3-amino-1-propanol
20.	2-(2-aminoetil)piridina
21.	1-(2-aminoetil)piperidina
22.	pirrolidina
23.	<i>n</i> -acetitetilendiamina
24.	1-acetilpiperazina
25.	3-metoxipropilamina
26.	3-metilpiperidina
27.	2-metilbutilamina
28.	1-(2-piridil)piperazina
29.	4-bencilpiperidina
30.	<i>n,n</i> -dietylnipecotamida
31.	3,5-dimetilpiperidina
32.	2-(aminometil)-1-etilpirrolidina
33.	1-(2-furoil)piperazina

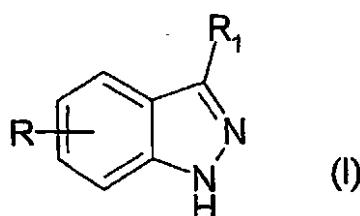
(Continuación)

<b>Compuestos de fórmula HNR'R'' (XIV)</b>	
34.	tiofen-2-etilamina
35.	1-(2-aminoethyl)-2-imidazolona
36.	tiomorfolina
37.	cloroformiato de propargilo
38.	4-piperidinopiperidina
39.	1-piperazincarboxaldehído
40.	1-bencilpiperazina
41.	3-piperidinometanol
42.	3-etoxipropilamina
43.	isoamilamina
44.	1-(2-fluorofenil)piperazina
45.	1-(2-hidroxietil)piperazina
46.	<i>n,n</i> -diétilétilendiamina
47.	1-(2-metoxifenil)piperazina
48.	4-(1-pirrolidinil)piperidina
49.	3-(dimetilamino)propilamina
50.	2-fenil-propilamina
51.	3-hidroxipiperidina
52.	1-(3-aminopropil)pirrolideno
53.	1-hidroxietiletoxiipiperazina
54.	2,6-dimetilpiperazina
55.	3-isopropoxipropilamina
56.	1-(2,3-dimetilfenil)-piperazina
57.	1-(3-metoxifenil)-piperazina
58.	<i>n,n</i> -diisopropiletilendiamina
59.	(r)-(-)-2-metilpiperazina
60.	1-(2,5-dimetilfenil)piperazina
61.	2-metil-1-(3-metilfenil)piperazina
62.	1-ciclohexilpiperazina
63.	2-metilpiperazina
64.	1-(4-fluorofenil)piperazina
65.	1-etilpropilamina
66.	dl-alfa-metilbencilamina

(Continuación)

Compuestos de fórmula HNR'R" (XIV)	
67.	3,4-dimetoxibencilamina [veratrilamina]
68.	2-metilbencilamina
69.	2-metoxietilamina
70.	alilamina
71.	clorhidrato de azetidina
72.	amoniaco

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (I):



en la que

- 5        **R** es, en la posición 5 o 6 del anillo de indazol, un grupo arilo opcionalmente sustituido con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;  
**R**<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre:  
-N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NHCOR', NHCONR'R", -NHSO<sub>2</sub>R' o -NHOOR';
- 10      **R**<sub>a</sub> y **R**<sub>b</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;  
**R'** y **R"** son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, en los que arilo es como se ha definido anteriormente, o un heterociclico o heterocicilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 5 o 6 miembros; o, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, **R'** y **R"** pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre S, O o N; o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20      A partir de todo lo anterior, es evidente para el experto en la materia que una vez que se prepara una biblioteca de derivados de indazol de este modo, por ejemplo, una que consista en unos pocos miles de compuestos de fórmula (I), dicha biblioteca se puede usar muy ventajosamente para el rastreo de quinasas diana, como se ha publicado anteriormente.

Para información general sobre bibliotecas de compuestos y sus usos como herramientas de rastreo de actividades biológicas, véase *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2373-2382; y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000), 223-226.

#### Farmacología

25      Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteínas quinasas y, por tanto, son útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de células tumorales.

En terapia, se pueden usar en el tratamiento de diversos tumores tales como, por ejemplo, carcinomas, por ejemplo carcinoma de mama, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, tumores de ovario y endometrio, sarcomas, por ejemplo, sarcomas de tejido blando y óseo, y tumores malignos hematológicos tales como, por ejemplo, leucemias.

30      Además, los compuestos de fórmula (I) 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 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

35      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 la quinasa hacia un sustrato biotinilado. Se permite la unión del producto biotinilado marcado con  $^{33}\text{P}$  resultante a perlas de SPA revestidas con estreptavidina (capacidad de biotina de 130 pmol/mg), y se mide la luz emitida en un contador de centelleo.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk2/ciclina A

5 **Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de histona biotinilada *in situ* H1 (Sigma, N° H-5505) 4  $\mu\text{M}$ , ATP 10  $\mu\text{M}$  ( $\text{P}^{33}\text{y-ATP}$  0,1 microCi), 4,2 ng de complejo de ciclina A/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu\text{l}$  de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante 100  $\mu\text{l}$  de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500  $\mu\text{M}$ , que contenían 1 mg de perlas de SPA. Después se transfirió un volumen de 110  $\mu\text{l}$  a un Optiplate.

Después de 20 min de incubación para la captura del sustrato, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de CsCl 5M para permitir la estratificación de las perlas 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  $\text{Cl}_{50}$ :** se analizaron los inhibidores a diferentes concentraciones que variaban de 0,0015 a 10  $\mu\text{M}$ . Los datos experimentales se analizaron mediante el programa informático GraphPad Prism a través de la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{abajo} + (\text{arriba}-\text{abajo}) / (1+10^{((\log \text{Cl}_{50}-x) * \text{pendiente})});$$

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

20 Cálculo de  $\text{Ki}$ :

**Procedimiento experimental:** la reacción se llevó a cabo en un tampón (Tris 10 mM, pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, 0,2 mg/ml de ASB, DTT 7,5 mM) que contenía enzima 3,7 nM, histona y ATP (proporción constante de ATP frío/marcado 1/3.000). Se detuvo la reacción con EDTA, y se capturó el sustrato sobre una fosfomembrana (placas de 96 pocillos de MultiScreen de Millipore).

25 Tras lavar a fondo, se leyeron las placas MultiScreen en un Top-Counter. Se midió el control (tiempo cero) para cada concentración de ATP e histona.

30 **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  $\text{Km}$  del ATP y sustrato, y de los valores de  $\text{Cl}_{50}$  del inhibidor (0,3; 1; 3; 9 veces los valores de  $\text{Km}$  o  $\text{Cl}_{50}$ ). 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 determinación de  $\text{Ki}$ .

35 **Estimaciones 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) con el uso de todo el conjunto de datos (80 puntos)

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

en la que A = [ATP], B = [sustrato], I = [inhibidor],  $V_m$  = velocidad máxima, Ka, Kb, Ki son las constantes de disociación del ATP, del sustrato y del inhibidor, respectivamente.  $\alpha$  y  $\beta$  son el factor de cooperación entre la unión del sustrato y ATP, y la unión entre el sustrato y el inhibidor, respectivamente.

40 Además, se han caracterizado los compuestos seleccionados 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 hacia MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R y Aurora-2.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk2/ciclina E

45 **Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de histona biotinilada *in situ* H1 (Sigma, N° H-5505) 10  $\mu\text{M}$ , ATP 30  $\mu\text{M}$  ( $\text{P}^{33}\text{y-ATP}$  0,3 microCi), 4 ng de complejo de GST-ciclina E/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu\text{l}$  de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción con 100  $\mu\text{l}$  de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500  $\mu\text{M}$ , que contenía 1 mg de perlas de SPA. Después se

trasladó un volumen de 110  $\mu$ l a un Optiplate.

Tras 20 min de incubación para la captura del sustrato, se añadieron 100  $\mu$ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las perlas 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.

5 Determinación de  $Cl_{50}$ : Véase más arriba.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk1/ciclina B1

**Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de histona biotinilada *in situ* H1 (Sigma, N° H-5505) 4  $\mu$ M, ATP 20  $\mu$ M (P<sup>33</sup>y-ATP 0,2 microCi), 3 ng de complejo de ciclina B/CDK1, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de

10 96 pocillos. Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante 100  $\mu$ l de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500  $\mu$ M, que contenían 1 mg de perlas de SPA. Después, se transfirió un volumen de 110  $\mu$ l a un Optiplate.

Tras 20 min de incubación para la captura del sustrato, se añadieron 100  $\mu$ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las perlas 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  $Cl_{50}$ : Véase más arriba.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25

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

**Reacción de quinasa:** se añadió sustrato de histona biotinilada *in situ* H1 (Sigma, N° H-5505) 10  $\mu$ M, ATP 30  $\mu$ M (P<sup>33</sup>y-ATP 0,3 microCi), 15 ng de complejo de CDK5/p25, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de

20 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción con 100  $\mu$ l de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500  $\mu$ M, que contenían 1 mg de perlas de SPA. Después, se transfirió un volumen de 110  $\mu$ l a un Optiplate.

25 Tras 20 min de incubación para la captura del sustrato, se añadieron 100  $\mu$ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las perlas 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  $Cl_{50}$ : Véase más arriba.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk4/ciclina D1

30 **Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de GST-Rb (769-921) murino (N° sc-4112 de Santa Cruz) 0,4  $\mu$ M, ATP 10  $\mu$ M (P<sup>33</sup>y-ATP 0,5 microCi), 100 ng de GST-cdk4/GST-ciclina D1 expresado en baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50  $\mu$ l de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 40 minutos de incubación a 37 °C, se detuvo la reacción con 20  $\mu$ l de EDTA 120 mM.

35 **Captura:** se transfirieron 60  $\mu$ l de cada pocillo a una placa MultiScreen para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Entonces, se lavaron las placas 3 veces con 150  $\mu$ l/pocillo de PBS sin Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup>, y se filtraron mediante un sistema de filtración MultiScreen.

**Detección:** se dejaron secar los filtros a 37 °C, después se añadieron 100  $\mu$ l/pocillo de líquido de centelleo y se detectó el fragmento de Rb marcado con <sup>33</sup>P mediante el recuento de la radiactividad en el instrumento Top-Count.

40 Determinación de  $Cl_{50}$ : Véase más arriba.

Ensayo de inhibición de la actividad MAPK

**Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de MBP biotinilado *in situ* (Sigma, N° M-1891) 10  $\mu$ M, ATP 15  $\mu$ M (P<sup>33</sup>y-ATP 0,15 microCi), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biotechnology, N° 14-173), inhibidor en un volumen final de

45 30  $\mu$ l de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante 100  $\mu$ l de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500  $\mu$ M, que contenían 1 mg de perlas de SPA. Después, se transfirió un volumen de 110  $\mu$ l a un Optiplate.

Tras 20 min de incubación para la captura del sustrato, se añadieron 100  $\mu$ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las perlas 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  $IC_{50}$ : Véase más arriba.

Ensayo de inhibición de la actividad PKA

**Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de histona biotinilada *in situ* H1 (Sigma, Nº H-5505) 10  $\mu$ M, ATP 10  $\mu$ M ( $P^{33}\gamma$ -ATP 0,2  $\mu$ M), 0,45 U de PKA (Sigma, Nº 2645), inhibidor en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 90 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción con 100  $\mu$ l de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500  $\mu$ M, que contenía 1 mg de perlas de SPA. Después se transfirió un volumen de 110  $\mu$ l a un Optiplate.

10 Tras 20 min de incubación para la captura del sustrato, se añadieron 100  $\mu$ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las perlas 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  $IC_{50}$ : Véase más arriba.

Ensayo de inhibición de la actividad EGFR

15 **Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de MBP biotinilado *in situ* (Sigma, Nº M-1891) 10  $\mu$ M, ATP 2  $\mu$ M ( $P^{33}\gamma$ -ATP 0,2 microCi), 36 ng de GST-EGFR expresado en células de insecto, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, DTT 1 mM, NaVO<sub>3</sub> 3  $\mu$ M + 0,2 mg/ml de ASB) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción con 100  $\mu$ l de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500  $\mu$ M, que contenía 1 mg de perlas de SPA. Después se transfirió un volumen de 110  $\mu$ l a un Optiplate.

20 Tras 20 min de incubación para la captura del sustrato, se añadieron 100  $\mu$ l de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las perlas 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  $IC_{50}$ : Véase más arriba.

25 Ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R

El ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R se realiza de acuerdo con el siguiente protocolo. **Reacción de quinasa:** se añadieron sustrato de MBP biotinilado (Sigma, Nº M-1891) 10  $\mu$ M, inhibidor 0-20  $\mu$ M, ATP 6  $\mu$ M,  $P^{33}\gamma$ -ATP 1 microCi y 22,5 ng de GST-IGF1-R (preincubado durante 30 min a temperatura ambiente con ATP frío 60  $\mu$ M) en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (HEPES 50 mM, pH 7,9, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, DTT 1 mM, NaVO<sub>3</sub> 3  $\mu$ M) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. Después de 35 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante la adición de 100  $\mu$ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500  $\mu$ M, Triton X-100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas de SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min de incubación, se trajeron 110  $\mu$ l de la suspensión y se transfirieron a placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100  $\mu$ l de CsCl 5 M. Tras 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min en un lector de radiactividad Top-Count de Packard.

Ensayo de inhibición de la actividad Aurora-2

**Reacción de quinasa:** se añadió péptido biotinilado 8  $\mu$ M (4 repeticiones de LRRWSLG), ATP 10  $\mu$ M ( $P^{33}\gamma$ -ATP 0,5 uCi), 15 ng de Aurora-2, inhibidor en un volumen final de 30  $\mu$ l de tampón (HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, 0,2 mg/ml de ASB, ortovanadato 3  $\mu$ M) a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos. 40 Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción y se capturó el péptido biotinilado mediante la adición de 100  $\mu$ l de una suspensión de perlas.

**Estratificación:** se añadieron 100  $\mu$ 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.

Determinación de  $IC_{50}$ : Véase más arriba.

45 Ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4

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

Se transforila el sustrato de biotina-MCM2 mediante el complejo de Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP marcado con  $\gamma^{33}$ -ATP. A continuación, se captura el sustrato de biotina-MCM2 fosforilado mediante perlas de SPA revestidas con estreptavidina y se evalúa el grado de fosforilación mediante un recuento  $\beta$ .

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

A cada pocillo de la placa, se añadieron:

- 10  $\mu$ l de sustrato (MCM2 biotinilado, concentración final de 6  $\mu$ M)
- 10  $\mu$ l de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final de 12,5 nM)
- 10  $\mu$ l de compuesto de ensayo (12 concentraciones crecientes en el intervalo de nM a  $\mu$ M para generar una curva de dosis-respuesta)
- 10  $\mu$ l de una mezcla de ATP frío (concentración final 10  $\mu$ M), y luego se usó ATP radiactivo (proporción molar 1/2.500 con ATP frío) para comenzar la reacción, que tuvo lugar a 37 °C.

10 El sustrato, la enzima y el ATP se diluyeron en HEPES 50 mM, pH 7,9, que contenía  $MgCl_2$  15 mM, DTT 2 mM,  $NaVO_3$  3  $\mu$ M, glicerofosfato 2 mM y 0,2 mg/ml de ASB. El disolvente para los compuestos de ensayo también contenía DMSO al 10%.

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

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

25 Se restaron los recuentos del blanco y después se analizaron los datos experimentales (cada punto por triplicado) para la determinación de la  $Cl_{50}$  mediante un análisis de regresión no lineal (gráfica sigma).

30 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a los seres humanos, se pueden administrar por las vías habituales, y el nivel de dosis depende de la edad, peso, condiciones del paciente y la vía de administración. Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) pueden variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o una película, soluciones líquidas o suspensiones; por vía rectal en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo por vía intramuscular, o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

35 Además, los compuestos de la invención se pueden administrar como agentes individuales o, en variante, en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos tales como un régimen de radioterapia o 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 contra el receptor 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 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención en el intervalo de dosis descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo en su intervalo de dosis autorizado.

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación no sea apropiada.

50 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

55 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos, en forma de una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer. La presente invención también incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según lo definido anteriormente para su uso como un medicamento.

60 La presente invención también incluye el uso para la fabricación de un medicamento según lo descrito anteriormente, en el que la enfermedad causada por y/o asociada con una actividad alterada de las proteínas quininas es un tumor.

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,

5 ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, un almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias farmacológicamente inactivas y no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, granulación, formación de comprimidos, revestimiento con azúcar o revestimiento con película.

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

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

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

20 Las suspensiones o las soluciones 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 clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para las inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas estériles, acuosas e isotónicas o pueden contener como vehículo propilenglicol.

25 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 polioxietilensorbitán o lecitina.

25 Los ejemplos que se presentan a continuación en la presente memoria pretenden ilustrar mejor la presente invención sin plantear limitaciones.

#### Procedimientos generales

La cromatografía por desorción súbita se realizó en gel de sílice (Merck calidad 9395, 60 A).

Las muestras se analizaron mediante los dos procedimientos siguientes:

30 Procedimiento I: el análisis se realizó en una columna Waters X Terra 18 de (4,6 x 50 mm, 3,5  $\mu$ m) con un sistema de HPLC Waters 2790 dotado de un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo modelo ZQ de Micromass dotado de una fuente de ionización por electronebulización (IEN). La fase móvil A era tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5, 5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5) y la fase móvil B era H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (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 de 1 ml/min. Volumen de inyección de 10  $\mu$ l. Barrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 UMA. Voltaje capilar de 2,5 KV; temperatura de la fuente de 120 °C; cono de 10 V. Los tiempos de retención (t.r. de HPLC) se dan en minutos a 220 nm o 254 nm. Las masas se indican como una proporción *m/z*.

35 Procedimiento II: el análisis se realizó en un instrumento de CL-EM que comprendía: bomba binaria 1312A de Hewlett Packard; inyector automático de muestras Gilson 215 dotado de una jeringa de 1 ml; detector de difusión de luz evaporativo PL1000 de Polymers Labs; espectrómetro de masas Micromass ZMD funcionando en modo de ionización positiva por electronebulización.

40 Se divide el eluyente de CL y entran aproximadamente 200  $\mu$ l/min en el espectrometría de masas y 800  $\mu$ l/min en el ELS. Los instrumentos se controlan actualmente con un programa informático MassLynx 3.5 de Micromass en Windows NT4.0.

45 Condiciones de la HPLC:

Fase móvil: Acuosa: agua + ácido trifluoroacético al 0,1%.

Orgánica: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1%.

Gradiente:	Tiempo (min)	% Acuosa	% Orgánica
	0,0	100	0
	1,8	5	95
	2,1	5	95
	2,3	100	0
	2,4	100	0

Tiempo de procesamiento: 2,4 min

Caudal: 1 ml/min

5 Vol de inyección: 3  $\mu$ l

Temperatura de la columna: ambiente (20 °C)

Columna: Hypersil C18 BDS de 50 x 2,0 mm; 5  $\mu$ m

Detector de ELS: Temperatura del nebulizador: 80 °C

Temperatura de evaporación: 90 °C

10 Caudal de gas: 1,5 l/h

Detector de EM: *m/z* 150-800 a 0,5 s/barrido, 0,1 segundos de retardo entre barridos;

Voltaje del cono: 25 V; Temp. de la fuente: 140 °C

Gas seco: 350 l/h.

15 Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa para lo que se usaron dos instrumentos diferentes:

Instrumento 1: Columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5  $\mu$ m), instrumento de HPLC 600 dotado de un detector PDA 996 Waters y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo modelo ZMD de Micromass, ionización por electronebulización, modo positivo. La fase móvil A era agua y ácido fórmico al 0,1%, y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente de B del 10% al 90% en 8 minutos, mantenimiento B al 90% durante 2 min.

20 Caudal de 20 ml/min.

Instrumento 2: Columna Waters Symmetry C18 (4.6 x 50 mm, 3,5  $\mu$ m), instrumento de HPLC 600 dotado de un detector PDA 996 Waters y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo modelo ZMD de Micromass, ionización por electronebulización, modo positivo. La fase móvil A era NH<sub>4</sub>Oac ac. al 95% (5 mM) pH 5 y MeCN al 5%, y la fase móvil B era H<sub>2</sub>O al 5%/MeCN al 95%. Gradiente de B del 10% al 90% en 8 minutos,

25 mantenimiento B al 90% durante 2 min. Caudal de 1 ml/min.

La espectrometría de RMN de <sup>1</sup>H se realizó en un Mercury VX 400 funcionando a 400,45 MHz dotado de una sonda de resonancia doble de 5 mm (1H (15N-31p) ID-PFG Varian).

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

30 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 X a XI, junto con los tiempos de retención de HPLC y [M+H]<sup>+</sup> encontrados experimentalmente.

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

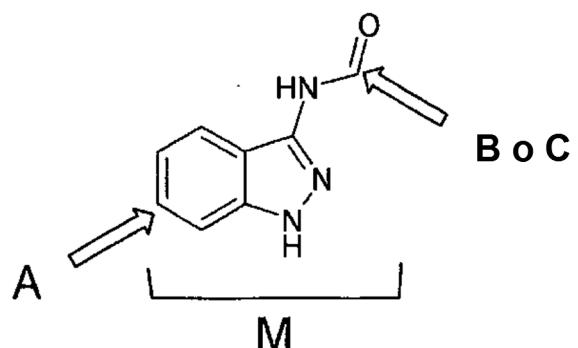
35 El código A representa cualquier sustituyente R, según la fórmula (I), y está unido al resto indazol en la posición 6; cada grupo A se representa mediante la fórmula química adecuada de la siguiente tabla VII, junto con su punto de unión al resto de la molécula M.

El código M se refiere al núcleo central del resto indazol que porta, en la posición 3, un grupo amido (-NHCO-) y que además está sustituido en la posición 6 por el grupo A anteriormente mencionado.

40 Los códigos B y C representan los grupos que están ligados a la parte amido anterior para dar lugar a los grupos R<sub>1</sub> NHCO-B o -NHCO-C, según la fórmula (I).

Cada grupo B y C está representado por la fórmula química apropiada en las siguientes tablas VIII y IX, respectivamente; el punto de unión de los grupos B y C al resto de la molécula M también se indica claramente en las Tablas VIII y IX.

Por lo tanto, el sistema de codificación usado actualmente para algunos de los compuestos de fórmula (I) se puede resumir brevemente de la siguiente manera:



5

10 Solo a modo de ejemplo, que no pretende limitar el ámbito de la presente invención, el compuesto A15-M-B19 de la tabla X (véase el ejemplo 6, entrada 1) representa el resto 3-amidoindazol M que está sustituido en la posición 6 con el grupo A15 y en la parte amido con el grupo B19; asimismo, el compuesto A39-M-C3 de la tabla XI (véase el ejemplo 8, entrada 26) representa un resto 3-imida-indazol M que está sustituido en la posición 6 con el grupo A39 y en la parte amido con el grupo C3.

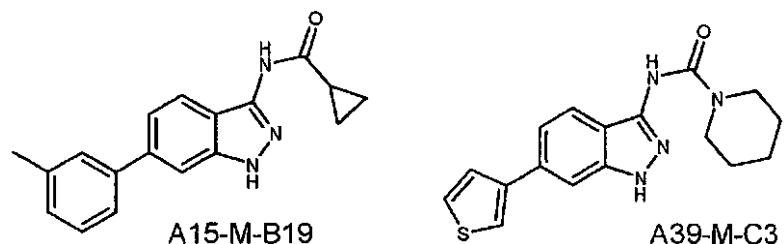


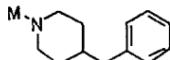
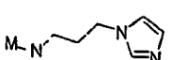
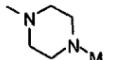
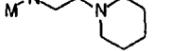
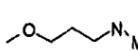
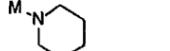
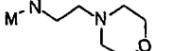
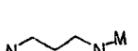
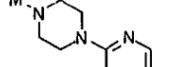
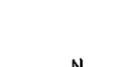
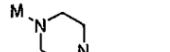
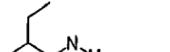
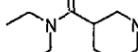
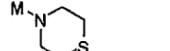
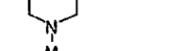
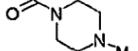
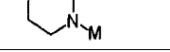
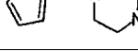
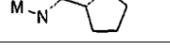
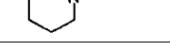
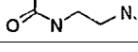
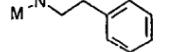
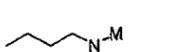
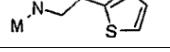
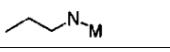
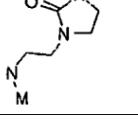
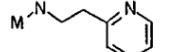
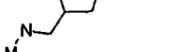
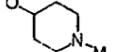
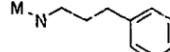
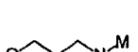
Tabla VII - grupos A

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A1		A14		A27
	A2		A15		A28
	A3		A16		A29
	A4		A17		A30
	A5		A18		A31
	A6		A19		A32
	A7		A20		A33
	A8		A21		A34
	A9		A22		A35
	A10		A23		A36
	A11		A24		A37
	A12		A25		A38
	A13		A26		A39

Tabla VII- grupos B

Fragmento	Código		Fragmento	Código		Fragmento	Código
	B1			B16			B31
	B2			B17			B32
	B3			B18			B33
	B4			B19			B34
	B5			B20			B35
	B6			B21			B36
	B7			B22			B37
	B8			B23			B38
	B9			B24			B39
	B10			B25			B40
	B11			B26			B41
	B12			B27			B42
	B13			B28			B43
	B14			B29			B44
	B15			B30			

Tabla IX - Grupos C

Fragmento	Código		Fragmento	Código		Fragmento	Código
	C1			C13			C25
	C2			C14			C26
	C3			C15			C27
	C4			C16			C28
	C5			C17			C29
	C6			C18			C30
	C7			C19			C31
	C8			C20			C32
	C9			C21			C33
	C10			C22			C34
	C11			C23			C35
	C12			C24			C36

**Ejemplo 1****6-bromo-1*H*-indazol-3-amina**

- 5 Se calentaron 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (67,8 g) e hidrato de hidrazina (32,8 ml) en *n*-butanol (410 ml) hasta 112 °C durante cinco horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se separó el sólido cristalino precipitado por filtración y se lavó tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Se secó el producto al vacío a 40 °C. p.f.: 222-225 °C [M+H]<sup>+</sup> = 213; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,43 (s, 1H); 7,61 (d, 1H): 7,4 (d, 1H); 7,0 (d de d, 1H); 5,4 (s, 2H).

**Ejemplo 2*****N'*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida**

Se suspendió 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (70,5 g) en dimetilacetato de dimetilformamida (600 ml). Transcurrida una hora, el sólido se había disuelto completamente. Tras 1,5 horas, apareció un sólido cristalino de color blanco y después de 5 horas, la HPLC indicó la conversión completa. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío, dando un aceite que se hizo precipitar en MeCN/H<sub>2</sub>O 1/1 (v/v). Se agitó el sólido cristalino de color amarillento durante otros 15 min, luego se filtró y se lavó posteriormente con H<sub>2</sub>O (100 ml). A continuación, se lavó el sólido con DCM (2 x 250 ml). Los filtrados de DCM contenían algo de producto, que se pudo recuperar por cristalización a -10 °C.

CCF: R<sub>f</sub>: 0,24 (DCM, EtOAc, MeCN) 60/35/5 (v/v/v); [M+H]<sup>+</sup> = 269; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,3 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,5-7,6 (s, d, 2H); 7,08 (d de d, 1H) 3,02, 2,98 (dos s, 6H).

RMN de <sup>1</sup>H de la sal de TFA de *N'*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida

(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,79 (s, 1H); 7,89 (d de d, J = 8,8, J' = 0,5, 1H); 7,79 (m, 1H); 7,35 (d de d, J = 8,8, J' = 1,7, 1H) 3,40 (s, 3H); 3,29 (s, 3H).

**Ejemplo 3*****N'*-(6-bromo-1-tritil-resina-1*H*-indazol-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida**

A resina de poliestireno comercial portadora de cloruro de tritilo (carga de 0,75-1,35 mmol/g, 125 g) y 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (62,5 g), se añadieron 62,5 ml de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) seco y dimetilformamida seca (900 ml). Se agitó la suspensión durante 48 horas a temperatura ambiente bajo exclusión de la humedad con un agitador mecánico elevado. Se retiró una alícuota de la suspensión que contenía 10-50 mg de resina de la mezcla de reacción, se transfirió a una frita de vidrio sinterizado con una válvula en su parte inferior y se lavó de la siguiente manera:

3 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O  
2 x a) 1 ml de MeOH; b) 1 ml de DMF

1 x 1 ml de MeOH

2 x a) 1 ml de tolueno; 1 ml de dietiléter  
3 x 1 ml de dietiléter.

Se secó la resina al vacío y luego se pesó.

A partir de la cantidad conocida de resina, se determinó el indazol unido tras la escisión con TFA mediante lo que se recogieron las soluciones de escisión. La escisión se realizó de la siguiente manera:

30 1 x 0,5 ml de TFA al 20%/DCM 5 min  
4 x 0,2 ml TFA al 20% /DCM 2 min.

Se combinaron las soluciones de escisión combinadas y después se secaron al vacío. Se pesó la sal de TFA secada de la *N'*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida y se analizó. El peso del material recuperado reveló la carga de la resina. Cuando la carga superó los 0,7 mmol/g, se detuvo la reacción de inmovilización con la adición de MeOH (100 ml).

La suspensión se transfirió a una "estación de lavado de resina" comercial (Rink) y se lavó de la siguiente manera:

3 x 700 ml de DMF: se recogió el efluente del recipiente de lavado para recuperar indazol sin usar.

3 x a) 700 ml de DMF; b) 700 ml de H<sub>2</sub>O

2 x a) 700 ml de MeOH; b) 700 ml de DMF

40 1 x 700 ml de MeOH

2 x a) 700 ml de tolueno; 700 ml de diisopropiléter

3 x 700 ml diisopropiléter.

Se secó la resina al vacío hasta que el peso se volvió constante. El peso de la resina reveló la carga del indazol. La carga determinada mediante el aumento de peso correspondió a la determinada mediante escisión.

**Ejemplo 4****6-bromo-1-tritil-resina-1*H*-indazol-3-amina**

Se agitó la resina de tritilo portadora de *N'*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida (23,44 g) con una carga de 0,74 mmol/g en una solución 0,2 M de hidrato de hidrazina (H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O) en piridina/ácido acético 4/1 (v/v) (250 ml) durante 48 horas a 80 °C, usando un agitador mecánico elevado. Se retiró una alícuota de la suspensión que contenía 10-50 mg de resina de la mezcla de reacción, se transfirió a una frita de vidrio sinterizado con una

válvula en su parte inferior y se lavó de la siguiente manera:

- 3 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O  
 2 x a) 1 ml de MeOH; b) 1 ml de DMF  
 1 x 1 ml de MeOH  
 5 2 x a) 1 ml de tolueno; 1 ml de dietiléter  
 3 x 1 ml de dietiléter.

Se secó la resina al vacío y luego se pesó.

A partir de la cantidad conocida de resina, se determinó el indazol unido tras la escisión con TFA, mediante lo que se recogieron las soluciones de escisión. La escisión se realizó de la siguiente manera:

- 10 1 x 0,5 ml de TFA al 20%/DCM 5 min.  
 4 x 0,2 ml de TFA al 20%/DCM 2 min.

Se combinaron las soluciones de escisión combinadas y después se secaron al vacío. Se pesó la sal de TFA secada del 6-bromo-3-amino-indazol y se analizó. El trazo de la HPLC a 215 nm indicó la eliminación completa del grupo protector de amidina. En el caso de quedar más material de partida, se dejó que prosiguiera la eliminación de la amidina durante otro día más.

El tratamiento final de la resina a granel se realizó de la siguiente manera:

Se transfirió la suspensión a una "estación de lavado de resina" comercial (Rink) y se lavó de la siguiente manera:

- 20 3 x 700 ml de DMF: se recoge el efluente del recipiente de lavado para recuperar indazol sin usar  
 3 x a) 700 ml de DMF; b) 700 ml de H<sub>2</sub>O  
 2 x a) 700 ml de MeOH; b) 700 ml de DMF  
 1 x 700 ml de MeOH  
 2 x a) 700 ml de tolueno; 700 ml de diisopropiléter  
 3 x 700 ml diisopropiléter.

Se secó la resina al vacío hasta que el peso se volvió constante.

## 25 Ejemplo 5

### 6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina

Se cargó un reactor de "Miniblock" comercial con resina de trítilo portadora de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (95 mg, 0,066 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (0,3 mmol); Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 mg). A continuación, se selló el reactor y se dispuso la mezcla de reacción bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub> o Ar).

- 30 Se prepararon las siguientes soluciones:

Trifenilfosfina en DME:

- 35 se disolvió trifenilfosfina (7,7 mmol, 2,02 g) en 275 ml de DME (grado HPLC). Se redujo la presión del aire en el espacio superior del matraz que contenía la solución hasta 2 kPa durante 5 min, mientras que se sometía a ultrasonidos. Luego, se llenó el espacio superior con argón o nitrógeno hasta que se alcanzó la presión ambiente. Se repitió este procedimiento dos veces más, proporcionando la solución suficientemente liberada de oxígeno.

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ac. al 10%:

- La solución se preparó a partir K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y agua destilada o desionizada. Se desgasificó la solución obtenida y se saturó con nitrógeno o argón como la solución de trifenilfosfina.
- 40 A los sólidos del reactor sellado que estaba bajo atmósfera inerte, se añadió una solución desgasificada de trifenilfosfina en DME (2 ml) y una solución de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ac. (0,5 ml). Se agitó el reactor sellado y se calentó a 80 °C durante 48 horas.

Se drenó el disolvente de reacción y la resina se lavó de la siguiente manera:

- 45 3 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O  
 3 x a) 1 ml de MeOH; b) 1 ml de DMF  
 3 x a) 1 ml de MeOH; b) 1 ml de DCM  
 3 x a) 1 ml de DCM; b) dietiléter  
 3 x dietiléter.

La resina se puede someter a reacciones de acilación o se puede escindir el producto directamente.

La escisión se realizó de la siguiente manera:

1 x 0,5 ml de TFA al 20%/DCM 5 min.  
4 x 0,2 ml de TFA al 20%/DCM 2 min.

5 Se combinaron las soluciones de escisión combinadas y después se secaron. El sólido, que puede contener Pd residual, se recogió en DMSO y se filtró para eliminar la materia particulada tal como el metal de Pd. Se sometió la solución de DMSO aclarada a HPLC preparativa en fase inversa (C-18) usando un gradiente de agua, ácido fórmico al 0,1% y MeCN al 10-90% en volumen en 8 min.

Se recogieron las fracciones de producto, y se combinaron las que contenían producto. La posterior evaporación del disolvente dio la 6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina seca en forma de un polvo seco.

10  $[M+H]^+$  = 240,09; RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,33 (s, 1H); 7,7 (d, J = 8, 1H); 7,61 (d, J = 9, 2H); 7,33 (m, 1H); 25 7,14 (d de d J = 8, J' = 1, 1H); 7,01 (d, J = 9, 2H); 5,3 (s, 2H); 3,79 (s, 3H).

Trabajando de manera análoga, se escindieron los siguientes productos de la resina:

6-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina

15  $[M+H]^+$  = 228,07; RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,41 (s, 1H); 7,74-7,68 (m, 3H); 7,37 (d, J = 7,5, 1H); 7,26 (t, J = 9, 2H); 7,16 (d, J = 8, 1H); 5,33 (s, 2H)

6-tien-3-il-1*H*-indazol-3-amina

20  $[M+H]^+$  = 216,08; RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,36 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,66 (d, J = 8, 1H); 7,63-7,60 (m, 1H); 7,57-7,55 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,25 (d de d, J = 8, J' = 1, 1H); 5,3 (s, 2H)

25 6-(1-naftil)-1*H*-indazol-3-amina  $[M+H]^+$  = 260,15; RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,42 (s, 1H); 8,02-7,92 (4m, 2H); 7,86-7,77 (4s, 2H); 7,6-7,42 (m, 4H); 7,23 (m, 1H); 9,95-7 (d, J = 9, 1H)

6-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,29;  $[M+H]^+$  = 238,19

30 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Método I): 4,47;  $[M+H]^+$  = 254,1

6-(1-benzofuran-2-il)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,43;  $[M+H]^+$  = 250,7

35 6-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,42;  $[M+H]^+$  = 238,2

1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)fenil]etanona; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 4,06;  $[M+H]^+$  = 252,1

6-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 4,65;  $[M+H]^+$  = 228,11

40 6-[4-(dimetilamino)fenil]-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 0,85  $[M+H]^+$  = 253,1

6-(2,5-dimetoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,12  $[M+H]^+$  = 270,1

6-(3-metilfenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,15  $[M+H]^+$  = 224,1

45 6-(3-clorofenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,17  $[M+H]^+$  = 244,1

6-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,1  $[M+H]^+$  = 228,1

6-(2,4-dimetoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,09  $[M+H]^+$  = 270,1

6-(2,5-difluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,1  $[M+H]^+$  = 246,1

50 3-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)benzonitrilo; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,02  $[M+H]^+$  = 235,1

6-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,2  $[M+H]^+$  = 238,1

6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,1  $[M+H]^+$  = 258,1

6-(2-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,08  $[M+H]^+$  = 240,1

## Ejemplo 6

### *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-2,2-dimetilpronanamida

40 La reacción se llevó a cabo en un reactor de "Miniblock" (Bohdan) cargado con resina de trítilo portadora de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina. Se añadió a la 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (1,2 mmol /g) portadora de la resina (23,5 mg) *N*-metilimidazol (0,5 ml) destilado sobre hidruro de sodio, y una solución de cloruro de pivaloilo (0,5 mmoles) en DCM (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente.

Se lavó la resina de la siguiente manera:

45 5 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O.

Las imidas resultantes de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina bien se podían aislar o convertirse en amidas usando una base apropiada tal como amoníaco acuoso. El tratamiento con amoníaco se podía llevar a cabo antes o después de la escisión de la resina:

50 Se disolvió hidróxido de amonio acuoso (20%) en dioxano enfriado con hielo, proporcionando un solución de amoníaco/dioxano 1:4 v/v. Se añadió esta solución al reactor apropiado, que luego se selló y se agitó a 55 °C durante 48 horas. Se lavaron las resinas de la siguiente manera:

5 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O

5 x a) 1 ml de MeOH; b) 1 ml de DCM

5 x a) 1 ml de DCM.

La escisión se realizó de la siguiente manera:

1 x 0,5 ml de TFA al 20%/DCM 5 min  
 4 x 0,2 ml de TFA al 20%/DCM 2 min.

Se combinaron las soluciones de escisión combinadas y luego se secaron.

- 5 Se recogió el sólido en DMSO y se filtró para eliminar la materia particulada. Se sometió la solución de DMSO aclarada a HPLC preparativa en fase inversa (C-18) con un instrumento 1 (véase más arriba).

Se recogieron las fracciones de producto y se combinaron las que contenían producto. La posterior evaporación del disolvente dio la *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-2,2-dimetilpropanamida seca en forma de un polvo seco.

t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,21; EM:  $[M+H]^+$  = 298,08;  $[M-H]^-$  = 296,08.

- 10 Trabajando de una manera análoga, partiendo de derivados de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina o de 6-aryl-1*H*-indazol-3-amina (siendo los últimos obtenidos de acuerdo con el procedimiento de obtención de 6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina, se escindieron los siguientes productos de la resina:

*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-2-fenilacetamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,66;  $[M+H]^+$  = 332,04

- 15 *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)benzamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,65;  $[M+H]^+$  = 317,99;  $[M-H]^-$  = 316,04

*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-2-metilbenzamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,85;  $[M+H]^+$  = 332,01;  $[M-H]^-$  = 330

*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-2-metoxibenzamida

- 20 t.r. de HPLC (Procedimiento I): 6,13;  $[M+H]^+$  = 348,03

*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I): 6,10;  $[M+H]^+$  = 386,01;  $[M-H]^-$  = 384

*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)propanamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I) 4,17;  $[M+H]^+$  = 270;  $[M-H]^-$  = 268

- 25 Mediante el mismo procedimiento (Ejemplo 6), se sintetizaron 872 productos en paralelo y se codificaron en la Tabla X como se ha indicado anteriormente; se muestran el tiempo de retención de la HPLC relacionado (Procedimiento II) y los datos de  $[M+H]^+$  encontrados experimentalmente.

Tabla X

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
1	A15-M-B19	1,38	292,1
2	A15-M-B3	1,4	294,2
3	A15-M-B8	1,58	372,2
4	A15-M-B25	1,51	320,2
5	A15-M-B23	1,44	306,2
6	A32-M-B37	1,36	391,2
7	A32-M-B36	1,1	337,2
8	A32-M-B8	1,3	415,2
9	A24-M-B37	1,49	376,2
10	A24-M-B31	1,51	400,2
11	A24-M-B36	1,23	322,2
12	A24-M-B19	1,2	320,1
13	A24-M-B3	1,22	322,2
14	A24-M-B8	1,42	400,2
15	A24-M-B25	1,34	348,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
16	A24-M-B23	1,27	334,2
17	A12-M-B36	1,45	332,1
18	A12-M-B19	1,42	330,1
19	A12-M-B3	1,44	332,1
20	A12-M-B8	1,61	410,1
21	A12-M-B41	1,35	334,1
22	A18-M-B36	1,43	314,1
23	A18-M-B19	1,41	312,1
24	A18-M-B3	1,43	314,1
25	A18-M-B8	1,6	392,1
26	A18-M-B41	1,34	316,1
27	A18-M-B23	1,47	326,1
28	A11-M-B3	1,53	348,1
29	A11-M-B8	1,69	426,1
30	A11-M-B41	1,43	350

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
31	A31-M-B37	1,61	352,2
32	A31-M-B19	1,33	296,1
33	A31-M-B3	1,35	298,1
34	A31-M-B8	1,52	376,1
35	A31-M-B25	1,46	324,1
36	A31-M-B41	1,26	300,1
37	A31-M-B23	1,39	310,1
38	A29-M-B37	1,73	418,2
39	A29-M-B36	1,5	364,1
40	A29-M-B19	1,48	362,1
41	A29-M-B3	1,5	364,1
42	A29-M-B8	1,66	442,1
43	A29-M-B25	1,6	390,1
44	A29-M-B23	1,53	376,1
45	A15-M-B32	1,5	372,2
46	A15-M-B4	1,69	418,2
47	A15-M-B44	1,56	372,2
48	A15-M-B29	1,41	318,1
49	A15-M-B33	1,57	334,2
50	A15-M-B11	1,58	358,2
51	A15-M-B18	1,55	346,1
52	A15-M-B17	1,63	362,1
53	A15-M-B14	1,5	418,2
54	A15-M-B16	1,77	396,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
55	A15-M-B10	1,59	388,2
56	A15-M-B9	1,55	382,1
57	A32-M-B32	1,22	415,2
58	A32-M-B4	1,43	461,2
59	A32-M-B14	1,21	461,2
60	A24-M-B4	1,55	446,2
61	A24-M-B44	1,4	400,2
62	A24-M-B29	1,23	346,1
63	A24-M-B33	1,4	362,2
64	A24-M-B18	1,39	374,1
65	A24-M-B17	1,46	390,1
66	A24-M-B14	1,34	446,2
67	A24-M-B10	1,43	416,2
68	A24-M-B9	1,38	410,1
69	A12-M-B44	1,6	410,1
70	A12-M-B11	1,63	396,1
71	A12-M-B14	1,54	456,1
72	A12-M-B9	1,59	420
73	A18-M-B44	1,59	392,1
74	A18-M-B29	1,43	338,1
75	A18-M-B11	1,62	378,1
76	A18-M-B18	1,58	366,1
77	A18-M-B14	1,53	438,1
78	A18-M-B16	1,79	416

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
79	A18-M-B10	1,62	408,1
80	A18-M-B9	1,58	402,1
81	A11-M-B44	1,67	426,1
82	A11-M-B18	1,68	400
83	A11-M-B14	1,62	472,1
84	A31-M-B4	1,65	422,2
85	A31-M-B44	1,51	376,1
86	A31-M-B33	1,52	338,2
87	A31-M-B11	1,54	362,1
88	A31-M-B14	1,45	422,1
89	A31-M-B16	1,72	400
90	A31-M-B10	1,54	392,1
91	A31-M-B9	1,51	386,1
92	A29-M-B44	1,64	442,1
93	A29-M-B29	1,5	388,1
94	A29-M-B11	1,67	428,1
95	A29-M-B14	1,58	488,1
96	A29-M-B9	1,63	452,1
97	A15-M-B15	1,62	400,1
98	A15-M-B43	1,59	392,1
99	A15-M-B27	1,53	334,2
100	A15-M-B1	1,59	525,2
101	A15-M-B22	1,53	364,1
102	A32-M-B43	1,32	435,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
103	A32-M-B1	1,34	568,2
104	A24-M-B27	1,37	362,2
105	A24-M-B22	1,36	392,1
106	A12-M-B15	1,65	438
107	A12-M-B43	1,62	430
108	A12-M-B22	1,57	402,1
109	A18-M-B15	1,64	420
110	A18-M-B12	1,54	400
111	A18-M-B43	1,62	412,1
112	A18-M-B22	1,56	384,1
113	A11-M-B15	1,74	454
114	A31-M-B43	1,55	396,1
115	A31-M-B22	1,49	368,1
116	A29-M-B15	1,69	470,1
117	A29-M-B43	1,66	462,1
118	A29-M-B22	1,61	434,1
119	A15-M-B38	1,52	356,2
120	A15-M-B24	1,48	353,1
121	A15-M-B28	1,5	346,1
122	A15-M-B13	1,48	364,1
123	A15-M-B42	1,3	324,1
124	A15-M-B6	1,5	400,2
125	A24-M-B38	1,35	384,2
126	A24-M-B28	1,33	374,1

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
127	A24-M-B13	1,31	392,1
128	A24-M-B42	1,12	352,1
129	A24-M-B6	1,33	428,2
130	A12-M-B39	1,5	346,1
131	A12-M-B42	1,34	362,1
132	A12-M-B6	1,54	438,1
133	A18-M-B39	1,49	328,1
134	A18-M-B28	1,53	366,1
135	A18-M-B42	1,32	344,1
136	A18-M-B6	1,52	420,1
137	A11-M-B40	1,7	440,1
138	A11-M-B42	1,42	378
139	A11-M-B6	1,61	454,1
140	A31-M-B38	1,47	360,1
141	A31-M-B39	1,4	312,1
142	A31-M-B28	1,45	350,1
143	A31-M-B13	1,43	368,1
144	A31-M-B42	1,24	328,1
145	A31-M-B6	1,45	404,1
146	A29-M-B42	1,4	394,1
147	A29-M-B6	1,58	470,1
148	A36-M-B37	1,55	352,2
149	A36-M-B19	1,26	296,1
150	A36-M-B8	1,47	376,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
151	A36-M-B25	1,39	324,1
152	A36-M-B23	1,32	310,1
153	A6-M-B37	1,61	348,2
154	A6-M-B25	1,46	320,2
155	A6-M-B41	1,25	296,1
156	A6-M-B23	1,39	306,2
157	A17-M-B37	1,46	376,2
158	A17-M-B19	1,16	320,1
159	A17-M-B8	1,38	400,2
160	A17-M-B25	1,3	348,2
161	A17-M-B23	1,23	334,2
162	A23-M-B37	1,49	359,2
163	A23-M-B8	1,41	383,1
164	A23-M-B25	1,33	331,2
165	A23-M-B23	1,26	317,1
166	A1-M-B2	1,17	288,1
167	A1-M-B19	1,3	314,1
168	A1-M-B3	1,32	316,1
169	A1-M-B8	1,5	394,1
170	A1-M-B41	1,22	318,1
171	A1-M-B23	1,36	328,1
172	A2-M-B37	1,52	394,2
173	A2-M-B19	1,24	338,1
174	A2-M-B3	1,26	340,2

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
175	A2-M-B8	1,45	418,2
176	A2-M-B25	1,37	366,2
177	A2-M-B41	1,17	342,1
178	A2-M-B23	1,3	352,2
179	A16-M-B3	1,22	305,1
180	A16-M-B23	1,26	317,1
181	A36-M-B32	1,44	376,1
182	A36-M-B4	1,64	422,2
183	A36-M-B44	1,49	376,1
184	A36-M-B29	1,34	322,1
185	A36-M-B11	1,51	362,1
186	A36-M-B18	1,49	350,1
187	A36-M-B17	1,55	366,1
188	A36-M-B14	1,43	422,1
189	A36-M-B10	1,52	392,1
190	A36-M-B9	1,49	386,1
191	A6-M-B4	1,69	418,2
192	A6-M-B44	1,55	372,2
193	A6-M-B29	1,39	318,1
194	A6-M-B33	1,56	334,2
195	A6-M-B11	1,57	358,2
196	A6-M-B18	1,54	346,1
197	A6-M-B17	1,62	362,1
198	A6-M-B14	1,49	418,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
199	A6-M-B16	1,75	396,1
200	A6-M-B10	1,58	388,2
201	A6-M-B9	1,54	382,1
202	A17-M-B32	1,35	400,2
203	A17-M-B44	1,41	400,2
204	A17-M-B29	1,24	346,1
205	A17-M-B33	1,41	362,2
206	A17-M-B11	1,42	386,1
207	A17-M-B18	1,39	374,1
208	A17-M-B17	1,47	390,1
209	A17-M-B14	1,34	446,2
210	A17-M-B16	1,6	424,1
211	A17-M-B10	1,43	416,2
212	A17-M-B9	1,4	410,1
213	A23-M-B4	1,58	429,2
214	A23-M-B44	1,44	383,1
215	A23-M-B29	1,27	329,1
216	A23-M-B33	1,44	345,2
217	A23-M-B11	1,45	369,1
218	A23-M-B18	1,42	357,1
219	A23-M-B16	1,64	407
220	A23-M-B9	1,42	393,1
221	A1-M-B44	1,52	394,1
222	A1-M-B11	1,54	380,1

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
223	A1-M-B18	1,52	368,1
224	A1-M-B14	1,46	440,1
225	A1-M-B9	1,51	404,1
226	A2-M-B32	1,42	418,2
227	A2-M-B4	1,61	464,2
228	A2-M-B44	1,47	418,2
229	A2-M-B29	1,32	364,1
230	A2-M-B33	1,47	380,2
231	A2-M-B11	1,48	404,2
232	A2-M-B18	1,46	392,1
233	A2-M-B17	1,52	408,1
234	A2-M-B14	1,41	464,2
235	A2-M-B10	1,49	434,2
236	A2-M-B9	1,46	428,1
237	A16-M-B4	1,58	429,2
238	A16-M-B44	1,44	383,1
239	A16-M-B11	1,45	369,1
240	A16-M-B18	1,42	357,11
241	A16-M-B14	1,37	429,15
242	A16-M-B10	1,46	399,14
243	A16-M-B9	1,42	393,09
244	A36-M-B38	1,45	360,1
245	A36-M-B20	1,49	368,1
246	A36-M-B24	1,41	357,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
247	A36-M-B28	1,42	350,1
248	A36-M-B21	1,54	400
249	A36-M-B42	1,22	328,1
250	A36-M-B6	1,43	404,1
251	A36-M-B35	1,39	352,1
252	A6-M-B20	1,55	364,1
253	A6-M-B24	1,47	353,1
254	A6-M-B28	1,49	346,1
255	A6-M-B42	1,28	324,1
256	A6-M-B6	1,49	400,2
257	A17-M-B39	1,27	336,2
258	A17-M-B20	1,39	392,1
259	A17-M-B24	1,31	381,1
260	A17-M-B26	1,31	356,1
261	A17-M-B28	1,33	374,1
262	A17-M-B13	1,31	392,1
263	A17-M-B21	1,43	424,1
264	A17-M-B42	1,13	352,1
265	A17-M-B6	1,34	428,2
266	A23-M-B20	1,43	375,1
267	A23-M-B26	1,34	339,1
268	A23-M-B28	1,36	357,1
269	A23-M-B13	1,34	375,1
270	A23-M-B42	1,15	335,1

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
271	A23-M-B6	1,36	411,1
272	A1-M-B39	1,41	330,1
273	A1-M-B20	1,52	386,1
274	A1-M-B26	1,44	350,1
275	A1-M-B28	1,46	368,1
276	A1-M-B13	1,44	386,1
277	A1-M-B42	1,26	346,1
278	A1-M-B6	1,46	422,1
279	A2-M-B20	1,47	410,1
280	A2-M-B24	1,36	399,1
281	A2-M-B28	1,4	392,1
282	A2-M-B13	1,39	410,1
283	A2-M-B42	1,51	442,1
284	A2-M-B42	1,21	370,1
285	A2-M-B6	1,41	446,2
286	A16-M-B38	1,39	367,2
287	A16-M-B28	1,36	357,1
288	A16-M-B42	1,16	335,1
289	A16-M-B6	1,37	411,1
290	A36-M-B15	1,55	404,1
291	A36-M-B43	1,53	396,1
292	A36-M-B22	1,46	368,1
293	A6-M-B15	1,61	400,1
294	A6-M-B43	1.58	392.1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
295	A6-M-B22	1,52	364,1
296	A17-M-B15	1,47	428,1
297	A17-M-B43	1,45	420,1
298	A17-M-B22	1,37	392,1
299	A23-M-B15	1,49	411,1
300	A23-M-B22	1,4	375,1
301	A1-M-B15	1,58	422,1
302	A1-M-B43	1,55	414,1
303	A1-M-B1	1,56	547,2
304	A2-M-B15	1,52	446,1
305	A2-M-B12	1,42	426,1
306	A2-M-B43	1,5	438,1
307	A2-M-B27	1,44	380,2
308	A2-M-B22	1,43	410,1
309	A16-M-B15	1,49	411,1
310	A16-M-B22	1,4	375,1
311	A5-M-B37	1,55	394,21
312	A5-M-B19	1,28	338,14
313	A5-M-B3	1,3	340,16
314	A5-M-B8	1,48	418,17
315	A5-M-B25	1,41	366,17
316	A5-M-B23	1,34	352,16
317	A14-M-B2	1,34	280,14
318	A14-M-B37	1,72	362,22

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
319	A14-M-B19	1,45	306,15
320	A14-M-B3	1,48	308,17
321	A14-M-B25	1,58	334,18
322	A14-M-B41	1,39	310,2
323	A14-M-B23	1,51	320,2
324	A34-M-B37	1,64	378,2
325	A34-M-B19	1,37	322,2
326	A34-M-B3	1,4	324,2
327	A34-M-B8	1,57	402,2
328	A34-M-B25	1,5	350,2
329	A34-M-B41	1,32	326,1
330	A34-M-B23	1,44	336,2
331	A7-M-B2	1,25	296,1
332	A7-M-B37	1,63	378,2
333	A7-M-B8	1,56	402,2
334	A7-M-B25	1,49	350,2
335	A7-M-B23	1,43	336,2
336	A9-M-B37	1,69	362,2
337	A9-M-B31	1,53	386,2
338	A9-M-B3	1,45	308,2
339	A9-M-B8	1,62	386,2
340	A9-M-B25	1,55	334,2
341	A9-M-B23	1,49	320,2
342	A10-M-B34	1,55	356,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
343	A10-M-B2	1,32	280,1
344	A10-M-B37	1,71	362,2
345	A10-M-B19	1,44	306,2
346	A10-M-B3	1,46	308,2
347	A10-M-B8	1,63	386,2
348	A25-M-B19	1,53	320,2
349	A25-M-B3	1,54	322,2
350	A25-M-B8	1,7	400,2
351	A25-M-B41	1,47	324,2
352	A25-M-B23	1,58	334,2
353	A27-M-B34	1,09	371,2
354	A27-M-B2	0,85	295,2
355	A27-M-B37	1,23	377,2
356	A27-M-B36	0,97	323,2
357	A27-M-B19	0,94	321,2
358	A27-M-B30	0,92	309,2
359	A27-M-B3	0,97	323,2
360	A27-M-B8	1,17	401,2
361	A27-M-B25	1,07	349,2
362	A27-M-B23	1,02	335,2
363	A5-M-B32	1,39	418,2
364	A5-M-B4	1,57	464,2
365	A5-M-B44	1,45	418,2
366	A5-M-B29	1,29	364,1

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
367	A5-M-B33	1,44	380,2
368	A5-M-B11	1,44	404,2
369	A5-M-B18	1,43	392,1
370	A5-M-B17	1,5	408,1
371	A5-M-B14	1,39	464,2
372	A5-M-B9	1,43	428,1
373	A14-M-B32	1,54	386,2
374	A14-M-B44	1,61	386,2
375	A14-M-B29	1,47	332,1
376	A14-M-B33	1,62	348,2
377	A14-M-B11	1,61	372,2
378	A14-M-B18	1,6	360,1
379	A14-M-B17	1,67	376,1
380	A14-M-B14	1,55	432,2
381	A14-M-B9	1,6	396,1
382	A34-M-B4	1,66	448,2
383	A34-M-B44	1,53	402,2
384	A34-M-B29	1,39	348,1
385	A34-M-B33	1,55	364,2
386	A34-M-B11	1,55	388,2
387	A34-M-B18	1,53	376,1
388	A34-M-B17	1,6	392,1
389	A34-M-B14	1,49	448,2
390	A34-M-B10	1,56	418,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
391	A34-M-B9	1,51	412,1
392	A7-M-B4	1,65	448,2
393	A7-M-B32	1,46	402,2
394	A7-M-B44	1,52	402,2
395	A7-M-B29	1,37	348,1
396	A7-M-B33	1,53	364,2
397	A7-M-B11	1,54	388,2
398	A7-M-B18	1,51	376,1
399	A7-M-B17	1,57	392,1
400	A7-M-B14	1,47	448,2
401	A7-M-B9	1,49	412,1
402	A9-M-B32	1,52	386,2
403	A9-M-B4	1,71	432,2
404	A9-M-B29	1,44	332,1
405	A9-M-B33	1,6	348,2
406	A9-M-B18	1,57	360,1
407	A9-M-B17	1,64	376,1
408	A9-M-B14	1,52	432,2
409	A9-M-B16	1,76	410,1
410	A9-M-B9	1,56	396,1
411	A10-M-B44	1,57	386,18
412	A10-M-B29	1,45	332,13
413	A10-M-B11	1,59	372,16
414	A10-M-B18	1,57	360,14

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
415	A10-M-B14	1,53	432,18
416	A25-M-B29	1,52	346,15
417	A25-M-B11	1,68	386,18
418	A25-M-B14	1,59	446,2
419	A25-M-B9	1,64	410,14
420	A27-M-B32	1,09	401,19
421	A27-M-B4	1,28	447,21
422	A27-M-B44	1,15	401,19
423	A27-M-B29	0,98	347,14
424	A27-M-B33	1,12	363,21
425	A27-M-B11	1,12	387,17
426	A27-M-B17	1,17	391,12
427	A27-M-B14	1,07	447,2
428	A27-M-B16	1,27	425,1
429	A27-M-B9	1,12	411,1
430	A5-M-B15	1,54	446,1
431	A5-M-B12	1,46	426,1
432	A5-M-B43	1,53	438,1
433	A5-M-B22	1,47	410,1
434	A14-M-B12	1,62	394,1
435	A14-M-B43	1,67	406,1
436	A14-M-B22	1,62	378,1
437	A34-M-B15	1,64	430,1
438	A34-M-B12	1,54	410,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
439	A34-M-B43	1,6	422,1
440	A34-M-B22	1,57	394,1
441	A7-M-B12	1,54	410,1
442	A7-M-B15	1,64	430,1
443	A7-M-B43	1,61	422,1
444	A7-M-B22	1,56	394,1
445	A9-M-B15	1,69	414,1
446	A9-M-B12	1,59	394,1
447	A9-M-B43	1,65	406,1
448	A9-M-B27	1,61	348,2
449	A9-M-B22	1,6	378,1
450	A10-M-B15	1,71	414,1
451	A10-M-B12	1,61	394,1
452	A10-M-B43	1,67	406,1
453	A10-M-B22	1,63	378,1
454	A25-M-B15	1,78	428,1
455	A25-M-B43	1,75	420,1
456	A25-M-B22	1,71	392,2
457	A27-M-B15	1,24	429,1
458	A27-M-B43	1,24	421,1
459	A27-M-B22	1,14	393,1
460	A5-M-B38	1,46	402,2
461	A5-M-B20	1,49	410,1
462	A5-M-B24	1,42	399,1

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
463	A5-M-B28	1,44	392,1
464	A5-M-B13	1,43	410,1
465	A5-M-B42	1,25	370,1
466	A5-M-B6	1,45	446,2
467	A5-M-B35	1,39	394,1
468	A14-M-B24	1,58	367,2
469	A14-M-B28	1,6	360,1
470	A14-M-B13	1,58	378,1
471	A14-M-B21	1,69	410,1
472	A14-M-B42	1,42	338,1
473	A14-M-B6	1,59	414,2
474	A14-M-B35	1,55	362,1
475	A34-M-B20	1,59	394,1
476	A34-M-B24	1,51	383,1
477	A34-M-B13	1,52	376,1
478	A34-M-B13	1,51	394,1
479	A34-M-B21	1,62	426,1
480	A34-M-B42	1,35	354,1
481	A34-M-B6	1,53	430,2
482	A34-M-B35	1,49	378,1
483	A7-M-B20	1,57	394,1
484	A7-M-B24	1,5	383,1
485	A7-M-B28	1,52	376,1
486	A7-M-B13	1,49	394,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
487	A7-M-B21	1,59	426,1
488	A7-M-B42	1,34	354,1
489	A7-M-B6	1,52	430,2
490	A9-M-B38	1,58	370,2
491	A9-M-B39	1,53	322,2
492	A9-M-B20	1,62	378,1
493	A9-M-B24	1,54	367,2
494	A9-M-B26	1,55	342,2
495	A9-M-B28	1,57	360,1
496	A9-M-B13	1,56	378,1
497	A9-M-B21	1,65	410,1
498	A9-M-B42	1,39	338,1
499	A9-M-B6	1,58	414,2
500	A9-M-B35	1,53	362,1
501	A10-M-B20	1,65	378,1
502	A10-M-B28	1,57	360,1
503	A10-M-B13	1,55	378,1
504	A10-M-B21	1,67	410,1
505	A10-M-B6	1,58	414,2
506	A25-M-B40	1,72	414,2
507	A25-M-B20	1,72	392,2
508	A25-M-B24	1,64	381,2
509	A25-M-B26	1,64	356,2
510	A25-M-B28	1,67	374,2

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
511	A25-M-B13	1.64	392.2
512	A25-M-B42	1.47	352.2
513	A25-M-B6	1.65	428.2
514	A27-M-B39	1.07	337.2
515	A27-M-B20	1.18	393.1
516	A27-M-B24	1.09	382.2
517	A27-M-B28	1.09	375.2
518	A27-M-B42	0.93	353.2
519	A27-M-B6	1.14	429.2
520	A27-M-B35	1.09	377.1
521	A30-M-B2	1.35	312.1
522	A30-M-B37	1.71	394.2
523	A30-M-B36	1.47	340.1
524	A30-M-B3	1.47	340.1
525	A30-M-B8	1.6	418.2
526	A30-M-B41	1.4	342.1
527	A30-M-B23	1.51	352.1
528	A3-M-B37	1.72	406.2
529	A3-M-B19	1.49	350.2
530	A3-M-B3	1.48	352.2
531	A3-M-B8	1.64	430.2
532	A3-M-B25	1.59	378.2
533	A3-M-B41	1.44	354.2
534	A3-M-B23	1.54	364.2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
535	A8-M-B37	1.61	380.2
536	A8-M-B31	1.45	404.1
537	A8-M-B36	1.37	326.1
538	A8-M-B19	1.35	324.1
539	A8-M-B3	1.37	326.1
540	A8-M-B8	1.53	404.1
541	A8-M-B25	1.46	352.1
542	A8-M-B41	1.29	328.1
543	A8-M-B23	1.4	338.1
544	A33-M-B37	1.71	418.2
545	A33-M-B36	1.49	364.1
546	A33-M-B3	1.49	364.1
547	A33-M-B8	1.6	442.1
548	A33-M-B25	1.57	390.1
549	A20-M-B34	1.54	356.2
550	A20-M-B2	1.31	280.1
551	A20-M-B37	1.67	362.2
552	A20-M-B36	1.45	308.2
553	A20-M-B19	1.43	306.2
554	A20-M-B3	1.46	308.2
555	A20-M-B8	1.61	386.2
556	A20-M-B25	1.54	334.2
557	A20-M-B41	1.37	310.2
558	A20-M-B23	1.48	320.2

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
559	A4-M-B2	1.21	288.1
560	A4-M-B37	1.59	370.2
561	A4-M-B31	1.44	394.1
562	A4-M-B36	1.35	316.1
563	A4-M-B19	1.33	314.1
564	A4-M-B3	1.35	316.1
565	A4-M-B8	1.47	394.1
566	A4-M-B25	1.44	342.1
567	A4-M-B41	1.26	318.1
568	A4-M-B23	1.38	328.1
569	A13-M-B2	1.23	288.1
570	A13-M-B37	1.61	370.2
571	A13-M-B8	1.53	394.1
572	A13-M-B41	1.29	318.1
573	A13-M-B23	1.41	328.1
574	A21-M-B2	1.21	300.1
575	A21-M-B37	1.57	382.2
576	A21-M-B19	1.31	326.1
577	A21-M-B3	1.34	328.1
578	A21-M-B8	1.5	406.2
579	A21-M-B25	1.43	354.2
580	A21-M-B41	1.25	330.1
581	A21-M-B23	1.35	340.1
582	A30-M-B29	1.44	364.1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
583	A30-M-B33	1.58	380.2
584	A30-M-B14	1.52	464.2
585	A30-M-B10	1.61	434.2
586	A30-M-B9	1.55	428.1
587	A3-M-B32	1.53	430.2
588	A3-M-B4	1.71	476.2
589	A3-M-B29	1.46	376.2
590	A3-M-B33	1.6	392.2
591	A3-M-B11	1.61	416.2
592	A3-M-B17	1.65	420.1
593	A3-M-B14	1.54	476.2
594	A3-M-B16	1.79	454.1
595	A3-M-B10	1.62	446.2
596	A3-M-B9	1.59	440.2
597	A8-M-B32	1.43	404.1
598	A8-M-B4	1.61	450.2
599	A8-M-B44	1.48	404.1
600	A8-M-B33	1.49	366.2
601	A8-M-B11	1.5	390.1
602	A8-M-B17	1.54	394.1
603	A8-M-B14	1.42	450.1
604	A8-M-B16	1.66	428
605	A8-M-B10	1.5	420.1
606	A8-M-B9	1.47	414.1

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
607	A33-M-B4	1,69	488,2
608	A33-M-B44	1,57	442,1
609	A33-M-B29	1,44	388,08
610	A33-M-B33	1,58	404,15
611	A33-M-B14	1,52	488,14
612	A33-M-B10	1,6	458,12
613	A33-M-B9	1,56	452,08
614	A20-M-B32	1,5	386,18
615	A20-M-B4	1,68	432,2
616	A20-M-B44	1,55	386,18
617	A20-M-B29	1,42	332,13
618	A20-M-B17	1,62	376,11
619	A20-M-B14	1,5	432,18
620	A20-M-B16	1,76	410,07
621	A20-M-B9	1,55	396,12
622	A4-M-B32	1,41	394,13
623	A4-M-B4	1,59	440,15
624	A4-M-B29	1,31	340,08
625	A4-M-B33	1,47	356,15
626	A4-M-B14	1,4	440,13
627	A4-M-B9	1,44	404,1
628	A13-M-B44	1,48	394,1
629	A13-M-B29	1,34	340,1
630	A13-M-B11	1,5	380,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
631	A13-M-B17	1,53	384,1
632	A13-M-B14	1,42	440,1
633	A13-M-B9	1,47	404,1
634	A21-M-B32	1,39	406,2
635	A21-M-B4	1,56	452,2
636	A21-M-B44	1,45	406,2
637	A21-M-B29	1,3	352,1
638	A21-M-B33	1,45	368,2
639	A21-M-B11	1,46	392,1
640	A21-M-B17	1,5	396,1
641	A21-M-B14	1,39	452,2
642	A21-M-B10	1,46	422,1
643	A21-M-B9	1,43	416,1
644	A30-M-B15	1,7	446,1
645	A30-M-B22	1,62	410,1
646	A3-M-B15	1,72	458,1
647	A3-M-B43	1,7	450,2
648	A3-M-B27	1,65	392,2
649	A3-M-B22	1,64	422,2
650	A8-M-B15	1,59	432,1
651	A8-M-B43	1,57	424,1
652	A8-M-B27	1,51	366,2
653	A8-M-B22	1,51	396,1
654	A33-M-B15	1,69	470,1

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
655	A33-M-B43	1,66	462,1
656	A33-M-B22	1,61	434,1
657	A20-M-B15	1,68	414,1
658	A20-M-B12	1,58	394,1
659	A20-M-B43	1,65	406,1
660	A20-M-B27	1,6	348,2
661	A20-M-B1	1,64	539,2
662	A20-M-B22	1,6	378,1
663	A4-M-B15	1,58	422,1
664	A4-M-B12	1,47	402,1
665	A4-M-B22	1,49	386,1
666	A13-M-B15	1,59	422,1
667	A13-M-B43	1,57	414,1
668	A13-M-B22	1,51	386,1
669	A21-M-B15	1,56	434,1
670	A21-M-B43	1,54	426,1
671	A21-M-B22	1,47	398,1
672	A30-M-B13	1,56	410,1
673	A30-M-B42	1,39	370,1
674	A30-M-B6	1,57	446,2
675	A3-M-B38	1,63	414,2
676	A3-M-B39	1,57	366,2
677	A3-M-B20	1,66	422,2
678	A3-M-B24	1,59	411,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
679	A3-M-B26	1,59	386,2
680	A3-M-B28	1,61	404,2
681	A3-M-B13	1,59	422,2
682	A3-M-B21	1,71	454,1
683	A3-M-B42	1,42	382,2
684	A3-M-B6	1,61	458,2
685	A3-M-B35	1,57	406,2
686	A8-M-B38	1,49	388,1
687	A8-M-B20	1,53	396,1
688	A8-M-B24	1,45	385,1
689	A8-M-B28	1,47	378,1
690	A8-M-B13	1,45	396,1
691	A8-M-B21	1,58	428
692	A8-M-B42	1,27	356,1
693	A8-M-B6	1,47	432,1
694	A8-M-B35	1,43	380,1
695	A33-M-B20	1,63	434,1
696	A33-M-B24	1,55	423,1
697	A33-M-B28	1,58	416,1
698	A33-M-B13	1,56	434,1
699	A33-M-B42	1,39	394,1
700	A33-M-B6	1,57	470,1
701	A20-M-B38	1,58	370,2
702	A20-M-B39	1,52	322,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
703	A20-M-B20	1,62	378,1
704	A20-M-B24	1,54	367,2
705	A20-M-B26	1,54	342,2
706	A20-M-B28	1,56	360,1
707	A20-M-B13	1,54	378,1
708	A20-M-B42	1,36	338,1
709	A20-M-B6	1,56	414,2
710	A20-M-B35	1,51	362,1
711	A4-M-B38	1,48	378,1
712	A4-M-B39	1,41	330,1
713	A4-M-B26	1,43	350,1
714	A4-M-B28	1,46	368,1
715	A4-M-B13	1,43	386,1
716	A4-M-B21	1,55	418
717	A4-M-B42	1,25	346,1
718	A4-M-B6	1,46	422,1
719	A13-M-B13	1,46	386,1
720	A13-M-B6	1,48	422,1
721	A21-M-B38	1,46	390,2
722	A21-M-B20	1,49	398,1
723	A21-M-B24	1,42	387,1
724	A21-M-B28	1,44	380,1
725	A21-M-B13	1,42	398,1
726	A21-M-B42	1,24	358,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
727	A21-M-B6	1,44	434,1
728	A21-M-B35	1,4	382,1
729	A38-M-B15	1,53	392
730	A38-M-B22	1,44	356,1
731	A37-M-B15	1,54	416,1
732	A37-M-B43	1,52	408,1
733	A37-M-B27	1,45	350,2
734	A37-M-B22	1,45	380,1
735	A22-M-B15	1,63	400,1
736	A22-M-B43	1,59	392,1
737	A22-M-B27	1,54	334,2
738	A22-M-B22	1,54	364,1
739	A35-M-B15	1,55	386,1
740	A35-M-B43	1,53	378,1
741	A35-M-B27	1,46	320,2
742	A35-M-B22	1,46	350,1
743	A39-M-B22	1,42	356,1
744	A19-M-B15	1,54	416,1
745	A19-M-B43	1,53	408,1
746	A19-M-B27	1,46	350,2
747	A19-M-B1	1,53	541,2
748	A19-M-B22	1,46	380,1
749	A26-M-B15	1,56	404,1
750	A26-M-B43	1,54	396,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
751	A26-M-B22	1,48	368,1
752	A28-M-B22	1,45	380,1
753	A28-M-B2	1,17	282,1
754	A28-M-B37	1,56	364,2
755	A28-M-B36	1,31	310,2
756	A28-M-B19	1,28	308,1
757	A28-M-B30	1,24	296,1
758	A28-M-B3	1,31	310,2
759	A28-M-B8	1,49	388,2
760	A28-M-B25	1,41	336,2
761	A28-M-B41	1,22	312,1
762	A26-M-B34	1,44	346,1
763	A26-M-B2	1,2	270,1
764	A26-M-B37	1,59	352,2
765	A26-M-B31	1,43	376,1
766	A26-M-B36	1,34	298,1
767	A26-M-B19	1,32	296,1
768	A26-M-B30	1,27	284,1
769	A26-M-B3	1,34	298,1
770	A26-M-B8	1,52	376,1
771	A26-M-B25	1,44	324,1
772	A26-M-B41	1,25	300,1
773	A19-M-B34	1,42	358,2
774	A19-M-B2	1,18	282,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H]+
775	A19-M-B37	1,57	364,2
776	A19-M-B36	1,32	310,2
777	A19-M-B19	1,3	308,1
778	A19-M-B30	1,25	296,1
779	A19-M-B3	1,32	310,2
780	A19-M-B8	1,49	388,2
781	A19-M-B25	1,42	336.2
782	A19-M-B41	1,23	312.1
783	A39-M-B2	1,14	258.1
784	A39-M-B37	1,52	340.1
785	A39-M-B36	1,28	286.1
786	A39-M-B19	1,25	284,1
787	A39-M-B30	1,21	272,1
788	A39-M-B3	1,28	286,1
789	A39-M-B8	1,46	364,1
790	A39-M-B25	1,39	312,1
791	A35-M-B2	1,18	252,1
792	A35-M-B37	1,57	334,2
793	A35-M-B36	1,33	280,1
794	A35-M-B19	1,29	278,1
795	A35-M-B30	1,25	266,1
796	A35-M-B3	1,32	280,1
797	A35-M-B8	1,5	358,2
798	A35-M-B25	1,43	306,2

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
799	A35-M-B41	1,23	282,1
800	A22-M-B34	1,49	342,2
801	A22-M-B2	1,27	266,1
802	A22-M-B37	1,64	348,2
803	A22-M-B36	1,4	294,2
804	A22-M-B19	1,37	292,1
805	A22-M-B30	1,33	280,1
806	A22-M-B3	1,4	294,2
807	A22-M-B8	1,57	372,2
808	A22-M-B25	1,5	320,2
809	A22-M-B41	1,32	296,1
810	A37-M-B2	1,18	282,1
811	A37-M-B37	1.55	364.2
812	A37-M-B36	1.31	310.2
813	A37-M-B19	1.29	308.1
814	A37-M-B30	1.24	296.1
815	A37-M-B3	1.31	310.2
816	A37-M-B8	1.49	388.2
817	A37-M-B25	1.41	336.2
818	A37-M-B41	1.22	312.1
819	A38-M-B2	1.14	258.1
820	A38-M-B37	1.54	340.1
821	A38-M-B36	1.29	286.1
822	A38-M-B19	1.27	284.1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
823	A38-M-B3	1,29	286,1
824	A38-M-B8	1,47	364,1
825	A38-M-B25	1,39	312,1
826	A38-M-B41	1,2	288,1
827	A28-M-B23	1,36	322,2
828	A28-M-B32	1,42	388,2
829	A28-M-B4	1,6	434,18
830	A28-M-B29	1,33	334,11
831	A28-M-B33	1,48	350,2
832	A26-M-B23	1,39	310,13
833	A26-M-B32	1,44	376,1
834	A26-M-B4	1,64	422,16
835	A26-M-B44	1,51	376,14
836	A26-M-B29	1,36	322,1
837	A26-M-B33	1,52	338,2
838	A19-M-B23	1,37	322,2
839	A19-M-B32	1,43	388,2
840	A19-M-B4	1,62	434,2
841	A19-M-B5	1,57	386,18
842	A19-M-B44	1,49	388,16
843	A19-M-B29	1,34	334,11
844	A19-M-B33	1,49	350,18
845	A19-M-B7	1,39	324,16
846	A39-M-B23	1,33	298,09

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
847	A39-M-B32	1,4	364,1
848	A39-M-B4	1,59	410,12
849	A39-M-B44	1,46	364,1
850	A39-M-B29	1,3	310,06
851	A39-M-B33	1,46	326,12
852	A35-M-B23	1,37	292,14
853	A35-M-B4	1,62	404,17
854	A35-M-B44	1,49	358,15
855	A35-M-B29	1,34	304,1
856	A35-M-B7	1,39	294,15
857	A22-M-B23	1,45	306,15
858	A22-M-B4	1,68	418,18
859	A22-M-B44	1,56	372,16
860	A22-M-B29	1,41	318,12
861	A22-M-B33	1,57	334,18
862	A37-M-B23	1,36	322,15
863	A37-M-B32	1,42	388,16

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
864	A37-M-B4	1,61	434,18
865	A37-M-B44	1,48	388,16
866	A37-M-B29	1,33	334,11
867	A37-M-B33	1,47	350,18
868	A38-M-B23	1.35	298,09
869	A38-M-B32	1.4	364,1
870	A38-M-B4	1,6	410,12
871	A38-M-B44	1,47	364,1
872	A38-M-B29	1,31	310,06

**Ejemplo 7*****N-isopropil-N'-(6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-il)urea***

- 5 La reacción se llevó a cabo en un reactor de "Miniblock" (Bohdan) cargado con resina de trítilo portadora de 6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina, obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. Se añadió a la resina (70 mg) portadora de 6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina (1,2 mmol/g) isocianato de isopropilo (0,2 mmol) en piridina (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas a 55 °C. Se lavó la resina de la siguiente manera: 5 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O.
- 10 Las imidas resultantes de 6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina bien se podían aislar o convertirse en amidas usando una base apropiada tal como amoníaco acuoso. El tratamiento con amoníaco se podía llevar a cabo antes o después de la escisión de la resina:

Se disolvió NH<sub>4</sub>OH acuoso (20%) en dioxano enfriado con hielo, proporcionando una solución de amoníaco/dioxano 1:4 v/v. Se añadió esta solución al reactor apropiado, que luego se selló y se agitó a 55 °C durante 48 horas. Luego, se lavaron las resinas:

- 5      5 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O  
 5 x a) 1 ml de MeOH; b) 1 ml de DCM  
 5 x a) 1 ml de DCM.

La escisión se realizó de la siguiente manera:

1 x 0,5 ml de TFA al 20%/DCM 5 min.  
 4 x 0,2 ml de TFA al 20%/DCM 2 min.

- 10     Se combinaron las soluciones de escisión y luego se secaron. Se recogió el sólido en dimetilsulfóxido y se filtró para eliminar la materia particulada. Se sometió la solución de DMSO aclarada a HPLC preparativa en fase inversa (C-18) con un instrumento 1 (véase más arriba).

- 15     Se recogieron las fracciones de producto, y se combinaron las que contenían producto. La posterior evaporación del disolvente dio la *N*-isopropil-*N'*-[6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-il]urea seca en forma de un polvo seco; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,61; EM: [M+H]<sup>+</sup> = 325,33.

Se combinaron las soluciones de escisión y luego se secaron.

Trabajando de manera análoga, partiendo de derivados de 6-aryl-1*H*-indazol-3-aminas (obtenidos de acuerdo con el procedimiento de obtención de 6-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-amina), se escindieron los siguientes productos de la resina:

- 20     *N*-{[6-(3-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-il]amino}carbonil)glicinato de etilo; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,26; [M+H]<sup>+</sup> = 369,29.  
*N*-etyl-*N*-{[6-(3-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-il]urea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,14; [M+H]<sup>+</sup> = 311,33.  
*N*-[6-(3-metoxifenil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*'-propilurea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,66; [M+H]<sup>+</sup> = 325,33.  
*N*-{3-[3-{[(2-metoxifenil)amino]carbonil}amino)-1*H*-indazol-6-il]fenil}acetamida; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,57; [M+H]<sup>+</sup> = 416,28.  
*N*-{[(6-[3-(acetilamino)fenil]-1*H*-indazol-3-il)amino]carbonil}glicinato de etilo; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 4,17; [M+H]<sup>+</sup> = 396,3.  
*N*-{[(6-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il)amino]carbonil}glicinato de etilo; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,45; [M+H]<sup>+</sup> = 357,28.  
*N*-[6-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*'-propilurea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,88; [M+H]<sup>+</sup> = 313,35.  
*N*-[6-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*'-isopropilurea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,7; [M+H]<sup>+</sup> = 313,35.  
*N*-{[(6-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il)amino]carbonil}glicinato de etilo; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,33; [M+H]<sup>+</sup> = 357,28.  
*N*-etyl-*N*'-{6-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il}urea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,21; [M+H]<sup>+</sup> = 299,34.  
*N*-[6-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*'-propilurea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,76; [M+H]<sup>+</sup> = 313,35.  
*N*-{6-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indazol-3-il}-*N*'-isopropilurea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 4,17; [M+H]<sup>+</sup> = 325,33.  
*N*-etyl-*N*'-{6-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indazol-3-il}urea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 3,7; [M+H]<sup>+</sup> = 311,31.  
*N*-{6-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indazol-3-il}-*N*'-propilurea; t.r. de HPLC (Procedimiento I): 4,48; [M+H]<sup>+</sup> = 325,33.

#### 40     Ejemplo 8

##### *N*-butil-*N*'-[6-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il]urea

La reacción se llevó a cabo en un reactor de "Miniblock" (Bohdan) cargado con resina de tritilo portadora de 6-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-amina, obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

- 45     A la resina (9,0 g, 0,7 mmol/g, 6,3 mmol) en DCM anhídrico (100 ml), se añadieron trietilamina (6,363 g, 63,0 mmol) y cloroformiato de fenilo (9,860 g, 63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h y se aisló la resina por filtración. Se lavó la resina secuencialmente con DMF (50 ml), DCM (50 ml), DMF (50 ml), DCM (50 ml), MeOH (50 ml), DCM (50 ml), MeOH (50 ml), DCM (50 ml), MeOH (50 ml), TBME (50 ml x 2) y se secó al vacío, dando el carbamato de fenilo unido a la resina (9,90 g, > 100% de recuperación). A 75 mg de la resina (75 mg, 0,0525 mmol) en DCM anhídrico (1 ml), se añadió *n*-butilamina (38,4 mg, 0,525 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas y después se aisló por filtración. Se lavó la resina secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y se secó al vacío, dando la urea unida a resina.

La escisión se realizó de la siguiente manera:

1 x 0,5 ml de TFA al 20%/DCM 5 min.  
 4 x 0,2 ml de TFA al 20%/DCM 2 min.

Se combinaron las soluciones de escisión y luego se secaron. Se recogió el sólido en dimetilsulfóxido, y se filtró para eliminar la materia particulada. Se sometió la solución de DMSO aclarada a HPLC preparativa en fase inversa (C-18) con un instrumento 1 (véase más arriba).

5 Se recogieron las fracciones de producto, y se combinaron las que contenían producto. La posterior evaporación del disolvente dio la *N*-butil-*N*-[6-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il]urea seca en forma de un polvo seco; t.r. de HPLC (Procedimiento II): 1,43;  $[M+H]^+$  = 327.

Mediante el mismo procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos.

10 Procediendo del mismo modo (Ejemplo 8), se sintetizaron 176 productos en paralelo y se codificaron en la Tabla XI como se ha indicado anteriormente; se muestran el tiempo de retención de la HPLC relacionada (Procedimiento II) y los datos de  $[M+H]^+$  encontrados experimentalmente.

**Tabla XI**

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	$[M+H]^+$
1	A28-M-C3	1,31	351,2
2	A28-M-C21	1,39	339,2
3	A28-M-C15	1,08	396,2
4	A28-M-C13	1,09	391,2
5	A28-M-C8	1,25	367,2
6	A28-M-C9	1,44	387,2
7	A28-M-C12	1,5	401,2
8	A28-M-C22	1,32	325,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	$[M+H]^+$
9	A28-M-C16	1,38	339,2
10	A28-M-C7	1,33	337,2
11	A28-M-C24	1,09	394,2
12	A19-M-C3	1,32	351,2
13	A19-M-C21	1,4	339,2
14	A19-M-C15	1,09	396,2
15	A19-M-C13	1,09	391,2
16	A19-M-C5	1,02	352,2

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
17	A19-M-C8	1,27	367,2
18	A19-M-C9	1,45	387,2
19	A19-M-C12	1,51	401,2
20	A19-M-C16	1,39	339,2
21	A19-M-C7	1,34	337,2
22	A19-M-C24	1,11	394,2
23	A39-M-C3	1,27	327,1
24	A39-M-C15	1,05	372,1
25	A39-M-C13	1,06	367,1
26	A39-M-C5	0,98	328,1
27	A39-M-C8	1,22	343,1
28	A39-M-C9	1,44	363,1
29	A39-M-C12	1,48	377,1
30	A39-M-C22	1,29	301,1
31	A39-M-C16	1,35	315,1
32	A39-M-C7	1,3	313,1
33	A39-M-C24	1,07	370,2
34	A22-M-C3	1,39	335,2
35	A22-M-C21	1,47	323,2
36	A22-M-C15	1,15	380,2
37	A22-M-C13	1,17	375,2
38	A22-M-C5	1,08	336,2
39	A22-M-C12	1,59	385,2
40	A22-M-C22	1,4	309,2
41	A22-M-C16	1,47	323,2
42	A22-M-C7	1,42	321,2
43	A22-M-C24	1,17	378,2
44	A37-M-C21	1,39	339,2
45	A37-M-C15	1,08	396,2
46	A37-M-C13	1,09	391,2
47	A37-M-C5	1,02	352,2
48	A37-M-C8	1,26	367,2
49	A37-M-C9	1,45	387,2
50	A37-M-C12	1,5	401,2
51	A37-M-C22	1,32	325,2
52	A37-M-C16	1,39	339,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
53	A37-M-C7	1,34	337,2
54	A37-M-C24	1,11	394,2
55	A15-M-C3	1,39	335,2
56	A15-M-C21	1,48	323,2
57	A15-M-C15	1,16	380,2
58	A15-M-C13	1,17	375,2
59	A15-M-C5	1,09	336,2
60	A15-M-C9	1,53	371,2
61	A15-M-C22	1,41	309,2
62	A15-M-C16	1,47	323,2
63	A15-M-C24	1,17	378,2
64	A32-M-C3	1,11	378,2
65	A32-M-C21	1,19	366,2
66	A32-M-C15	0,9	423,2
67	A32-M-C13	0,92	418,2
68	A32-M-C8	1,05	394,2
69	A32-M-C9	1,25	414,2
70	A32-M-C12	1,32	428,2
71	A32-M-C22	1,11	352,2
72	A32-M-C7	1,13	364,2
73	A32-M-C24	0,92	421,2
74	A28-M-C19	1,39	365,2
75	A28-M-C25	1,01	366,2
76	A28-M-C33	1,16	408,2
77	A28-M-C27	1,06	340,2
78	A28-M-C28	1,04	326,2
79	A28-M-C35	1,07	367,2
80	A28-M-C36	1,12	341,2
81	A28-M-C11	1,08	388,2
82	A28-M-C14	1,12	394,2
83	A28-M-C2	1,21	337,2
84	A28-M-C32	1,09	368,2
85	A28-M-C30	1,09	394,2
86	A19-M-C19	1,41	365,2
87	A19-M-C25	1,03	366,2
88	A19-M-C33	1,17	408,2

ES 2 411 655 T3

Entrada	Compuesto	t.r . (min)	[M+H]+
89	A19-M-C35	1,11	367,2
90	A19-M-C36	1,15	341,2
91	A19-M-C11	1,12	388,2
92	A19-M-C14	1,15	394,2
93	A19-M-C2	1,23	337,2
94	A19-M-C32	1,13	368,2
95	A19-M-C30	1,12	394,2
96	A39-M-C19	1,37	341,1
97	A39-M-C25	1,01	342,1
98	A39-M-C33	1,15	384,1
99	A39-M-C27	1,06	316,1
100	A39-M-C28	1,04	302,1
101	A39-M-C35	1,07	343,1
102	A39-M-C36	1,11	317,1
103	A39-M-C11	1,08	364,1
104	A39-M-C14	1,12	370,2
105	A39-M-C2	1,19	313,1
106	A39-M-C32	1,09	344,1
107	A39-M-C30	1,08	370,1
108	A22-M-C19	1,48	349,2
109	A22-M-C25	1,12	350,2
110	A22-M-C33	1,25	392,2
111	A22-M-C27	1,16	324,2
112	A22-M-C28	1,14	310,2
113	A22-M-C35	1,18	351,2
114	A22-M-C36	1,23	325,2
115	A22-M-C11	1,18	372,2
116	A22-M-C14	1,23	378,2
117	A22-M-C2	1,3	321,2
118	A22-M-C32	1,2	352,2
119	A22-M-C30	1,19	378,2
120	A37-M-C19	1,4	365,2
121	A37-M-C25	1,05	366,2
122	A37-M-C33	1,18	408,2
123	A37-M-C27	1,1	340,2
124	A37-M-C28	1,08	326,2

Entrada	Compuesto	t.r . (min)	[M+H]+
125	A37-M-C35	1,11	367,2
126	A37-M-C36	1,15	341,2
127	A37-M-C11	1,12	388,2
128	A37-M-C14	1,15	394,2
129	A37-M-C2	1,22	337,2
130	A37-M-C32	1,12	368,2
131	A37-M-C30	1,11	394,2
132	A38-M-C28	1,04	302,1
133	A15-M-C19	1,48	349,2
134	A15-M-C25	1,12	350,2
135	A15-M-C33	1,25	392,2
136	A15-M-C27	1,16	324,2
137	A15-M-C28	1,14	310,2
138	A15-M-C35	1,18	351,2
139	A15-M-C36	1,22	325,2
140	A15-M-C11	1,19	372,2
141	A15-M-C14	1,23	378,2
142	A15-M-C2	1,3	321,2
143	A15-M-C32	1,19	352,2
144	A15-M-C30	1,18	378,2
145	A32-M-C19	1,21	392,2
146	A32-M-C33	1	435,2
147	A32-M-C27	0,91	367,2
148	A32-M-C28	0,9	353,2
149	A32-M-C35	0,93	394,2
150	A32-M-C36	0,96	368,2
151	A32-M-C11	0,93	415,2
152	A32-M-C14	0,96	421,2
153	A32-M-C32	0,94	395,2
154	A28-M-C26	1,23	355,2
155	A28-M-C20	1,39	365,2
156	A28-M-C4	1,07	429,2
157	A28-M-C1	1,53	441,2
158	A28-M-C23	1,13	394,2
159	A28-M-C31	1,19	446,2
160	A28-M-C10	1,39	393,1

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
161	A28-M-C34	1,1	395,2
162	A28-M-C6	1,27	369,1
163	A19-M-C26	1,25	355,2
164	A19-M-C20	1,4	365,2
165	A19-M-C17	1,45	353,2
166	A19-M-C4	1,09	429,2
167	A19-M-C1	1,56	441,2
168	A19-M-C29	1,26	450,2
169	A19-M-C18	1,47	379,2
170	A19-M-C23	1,14	394,2

Entrada	Compuesto	t.r. (min)	[M+H] <sup>+</sup>
171	A19-M-C31	1,22	446,2
172	A19-M-C10	1,42	393,1
173	A19-M-C34	1,12	395,2
174	A19-M-C6	1,29	369,1
175	A39-M-C26	1,2	331,1
176	A39-M-C20	1,34	341,1

**Ejemplo 9*****N-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-3-cloropropano-1-sulfonamida***

5 La reacción se llevó a cabo en un reactor de "Miniblock" (Bohdan) cargado con resina de trítilo portadora de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina. Se añadió a la resina (12,5 mg) portadora de la 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (1,2 mmol/g) cloruro de 3-cloropropansulfonilo (0,2 mol) en piridina (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a 55 °C.

Se lavó la resina de la siguiente manera:

5 x 1 ml de DMF.

10 Las imidas resultantes de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina bien se podían aislar o convertirse en amidas usando fluoruro de tetrabutilamonio (0,5 M) en THF (16 horas).

Luego, se lavaron las resinas

5 x ácido acético al 10% en DCM

5 x a) 1 ml de DMF; b) 1 ml de H<sub>2</sub>O

15 5 x a) 1 ml de MeOH; b) 1 ml de DCM  
5 x a) 1 ml de DCM.

La escisión se realizó de la siguiente manera:

1 x 0,5 ml de TFA al 20%/DCM 5 min

4 x 0,2 ml de TFA al 20%/DCM 2 min.

20 Se combinaron las soluciones de escisión y luego se secaron.

t.r. de HPLC (Procedimiento I): 5,56; EM: [M+H]<sup>+</sup> = 354,1.

Trabajando de manera análoga, partiendo de 6-bromo-1*H*-imidazol-3-amina, se escindieron los siguientes productos de la resina:

25 *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I) 5,25; [M+H]<sup>+</sup> = 359,89; [M-H]<sup>-</sup> = 357,98

*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-1-fenilmetanosulfonamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I) 6,0; [M+H]<sup>+</sup> = 367,93; [M-H]<sup>-</sup> = 366,04

*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)-1-[(1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfonamida

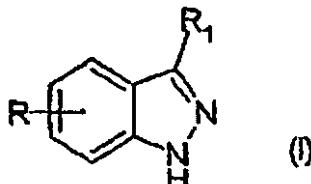
t.r. de HPLC (Procedimiento I) 6,12; [M+H]<sup>+</sup> = 428,02; [M-H]<sup>-</sup> = 426,13

30 4-acetil-*N*-(6-bromo-1*H*-indazol-3-il)bencenosulfonamida

t.r. de HPLC (Procedimiento I) 6,12; [M+H]<sup>+</sup> = 395, 436 (M+1+MeCN)<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Uso, para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad alterada de las proteínas quinasas mediante la administración a un mamífero en necesidad de ello, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



5

en la que

R es, en la posición 5 o 6 del anillo de indazol, un arilo opcionalmente sustituido con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;

10 R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre -N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NHCOR', -NHCONR'R'', -NHSO<sub>2</sub>R' o NHCOOR';

R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

15 R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, en los que arilo es como se ha definido anteriormente; o un heterociclo o heterociclidialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 5 o 6 miembros; o cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R'' pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre S, O o N;

o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en el que la enfermedad causada por, y/o asociada con, una actividad alterada de las proteínas quinasas es un trastorno proliferativo celular seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunológicas y trastornos neurodegenerativos, hiperplasia de próstata benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis asociada con artritis, y estenosis y reestenosis postquirúrgicas;

25 con la condición de que dicho compuesto de fórmula (I) no sea N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[(6-furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[[6-(4-benciloxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[[6-(3,5-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanamida y N-[6-(3-tienil)-1H-indazol-3-il]-butanamida.

30 2. El uso de la reivindicación 1, en el que el cáncer está seleccionado entre carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide o mieloide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroide y sarcoma de Kaposi.

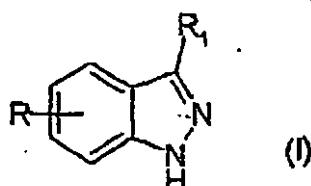
35 3. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento proporciona inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral.

40 4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento comprende además someter el mamífero en necesidad de ello a un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

5. El uso de la reivindicación 1, en el que el mamífero en necesidad del mismo es un ser humano.

6. Un procedimiento para inhibir la actividad de las proteínas quinasas *in vitro* que comprende poner en contacto dicha quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en la reivindicación 1.

40 7. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R es, en la posición 5 o 6 del anillo de indazol, un grupo arilo opcionalmente sustituido con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;

R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre:

N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NHCOR', -NHCONR'R", -NHSO<sub>2</sub>R' o -NHOOR';

- 5 R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- 10 R' y R" son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, en los que arilo es como se ha definido anteriormente, o un heterociclico o heterociclidialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 5 o 6 miembros; o, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R" pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre S, O o N;
- 15 o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; con la condición de que dicho compuesto de fórmula (I) no sea N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[6-(4-benciloxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanamida, N-[6-(3,5-difluorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanamida y N-[6-(3-tienil)-1H-indazol-3-il]-butanamida.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCOR', en el que es como se ha definido en la reivindicación 7.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCONR'R", en el que uno de R' y R" es un átomo de hidrógeno y el otro R' o R" restante es como se ha definido en la reivindicación 7.

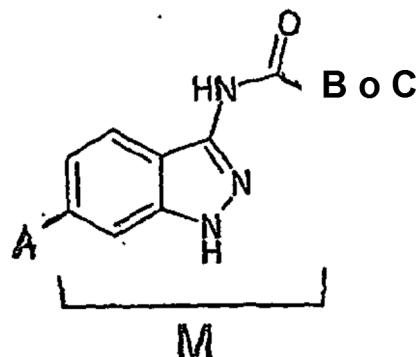
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCOR'R", en el que ambos R' y R", según lo definido en la reivindicación 7, son distintos de hidrógeno.

25 11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -MHSO<sub>2</sub>R', en el que R' es como se ha definido en la reivindicación 7.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -NHOOR', en el que R' es como se ha definido en la reivindicación 7.

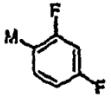
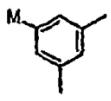
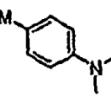
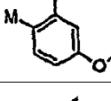
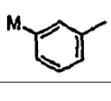
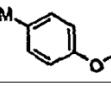
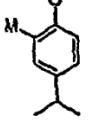
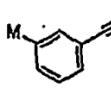
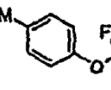
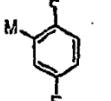
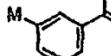
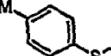
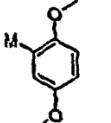
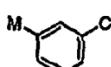
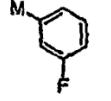
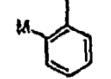
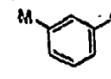
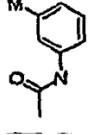
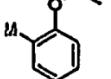
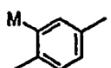
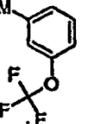
30 13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un grupo -N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que ambos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son grupos metilo.

14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que tiene la siguiente estructura:



en la que

35 M es el núcleo central del resto de indazol que porta en la posición 3 un grupo amido (-NHCO-) ligado a un grupo B seleccionado entre el grupo que consiste en B1-B44 o un grupo C seleccionado entre el grupo que consiste en C1-C36; y además está sustituido en la posición 6 con un grupo A seleccionado entre el grupo que consiste en A1-A39; A1-A39; B1-B44 y C1-C36 son

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A1		A14		A27
	A2		A15		A28
	A3		A16		A29
	A4		A17		A30
	A5		A18		A31
	A6		A19		A32
	A7		A20		A33

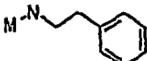
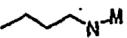
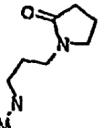
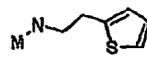
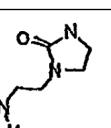
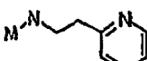
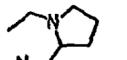
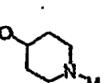
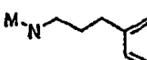
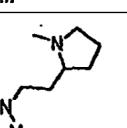
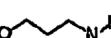
(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A8		A21		A34
	A9		A22		A35
	A10		A23		A36
	A11		A24		A37
	A12		A25		A38
	A13		A26		A39
	B1		B16		B31
	B2		B17		B32
	B3		B18		B33
	B4		B19		B34
	B5		B20		B35
	B6		B21		B36
	B7		B22		B37
	B8		B23		B38
	B9		B24		B39

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B10		B25		B40
	B11		B26		B41
	B12		B27		B42
	B13		B28		B43
	B14		B29		B44
	B15		B30		
	C1		C13		C25
	C2		C14		C26
	C3		C15		C27
	C4		C16		C28
	C5		C17		C29
	C6		C18		C30
	C7		C19		C31
	C8		C20		C32

(continuación)

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	C9		C21		C33
	C10		C22		C34
	C11		C23		C35
	C12		C24		C36

estando dicho compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: A15-M-B19; A15-M-B3; A15-M-B8; A15-M-B25; A15-M-B23; A32-M-B37; A32-M-B36; A32-M-B8; A24-M-B37; A24-M-B31; A24-M-B36; A24-M-B19; A24-M-B3; A24-M-B8; A24-M-B25; A24-M-B23; A12-M-B36; A12-M-B19; A12-M-B3; A12-M-B8; A12-M-B41; A18-M-B36 A18-M-

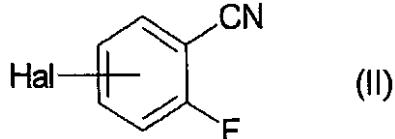
5 B19; A18-M-B3; A18-M-B8; A18-M-B41; A18-M-B23; A11-M-B3; A11-M-B8; A11-M-B41; A31-M-B37; A31-M-B19; A31-M-B3; A31-M-B8; A31-M-B25; A31-M-B41; A31-M-B23; A29-M-B37; A29-M-B36; A29-M-B19; A29-M-B3; A29-M-B8; A29-M-B25; A29-M-B23; A15-M-B32; A15-M-B4; A15-M-B44; A15-M-B29; A15-M-B33; A15-M-B11 A15-M-B18; A15-M-B17; A15-M-B14; A15-M-B16; A15-M-B10; A15-M-B9; A32-M-B32; A32-M-B4; A32-M-B14 A24-M-B4; A24-M-B44; A24-M-B29; A24-M-B33; A24-M-B18; A24-M-B17; A24-M-B14; A24-M-B10; A24-M-B9 A12-M-B44; A12-M-B11; A12-M-B14; A12-M-B9; A18-M-B44; A18-M-B29; A18-M-B11; A18-M-B18; A18-M-B14 A18-M-B16; A18-M-B10; A18-M-B9; A11-M-B44; A11-M-B18; A11-M-B14; A31-M-B4; A31-M-B44; A31-M-B33 A31-M-B11; A31-M-B14; A31-M-B16; A31-M-B10; A31-M-B9; A29-M-B44; A29-M-B29; A29-M-B11; A29-M-B14 A29-M-B9; A15-M-B15; A15-M-B43; A15-M-B27; A15-M-B1; A15-M-B22; A32-M-B43; A32-M-B1; A24-M-B27; A24-M-B22; A12-M-B15; A12-M-B43; A12-M-B22; A18-M-B15, A18-M-B12; A18-M-B43; A18-M-B22; A11-M-B15; A31-M-B43; A31-M-B22; A29-M-  
10 B15; A29-M-B43; A29-M-B22; A15-M-B38; A15-M-B24; A15-M-B28; A15-M-B13; A15-M-B42; A15-M-B6; A24-M-B38; A24-M-B28; A24-M-B13; A24-M-B42; A24-M-B6; A12-M-B39; A12-M-B42; A12-M-B6; A18-M-B39; A18-M-B28; A18-M-B42; A18-M-B6; A11-M-B40; A11-M-B42 A11-M-B6 A31-M-B38; A31-M-B39 A31-M-B28; A31-M-B13; A31-M-B42; A31-M-B6; A29-M-B42, A29-M-B6; A36-M-B37; A36-M-H19; A36-M-B8; A36-M-B25; A36-M-B23; A6-M-B37; A6-M-B25; A6-M-B41; A6-M-B23; A17-M-B37; A17-M-B19; A17-M-B8; A17-M-B25 A17-M-B23; A23-M-B37; A23-M-B8; A23-M-B25; A23-M-B23; A1-M-B2; A1-M-B19; A1-M-B3; A1-M-B8; A1-M-B41 A1-M-B23; A2-M-B37; A2-M-B19; A2-M-B3; A2-M-B8; A2-M-B25; A2-M-B41; A2-M-B23; A16-M-B3; A16-M-B23 A36-M-B32; A36-M-B4; A36-M-B44; A36-M-B29; A36-M-B11; A36-M-B18; A36-M-B17; A36-M-B14; A36-M-B10 A36-M-B9; A6-M-B4; A6-M-B44; A6-M-B29; A6-M-B33; A6-M-B11; A6-M-B18; A6-M-B17; A6-M-B14; A6-M-B16 A6-M-B10; A6-M-B9; A17-M-B32; A17-M-B44; A17-M-B29; A17-M-B33; A17-M-B11; A17-M-B18; A17-M-B17; A17-M-B14; A17-M-B16; A17-M-B10; A17-M-  
15 B9; A23-M-B4; A23-M-B44; A23-M-B29; A23-M-B29; A23-M-B33; A23-M-B11; A23-M-B18; A23-M-B16; A23-M-B9; A1-M-H44; A1-M-B11; A1-M-B18; A1-M-B14; A1-M-B9; A2-M-B32; A2-M-B4; A2-M-B44; A2-M-B29; A2-M-B33; A2-M-B11; A2-M-B18; A2-M-B17; A2-M-B14; A2-M-B10; A2-M-B9; A16-M-B4; A16-M-B44; A16-M-B11; A16-M-B18; A16-M-B14; A16-M-B10; A16-M-B9; A36-M-B38; A36-M-B20; A36-M-B24; A36-M-B28; A36-M-B21; A36-M-B42; A36-M-B6; A36-M-B35; A6-M-B20; A6-M-B24; A6-M-B28; A6-M-B42; A6-M-B6; A17-M-B39; A17-M-B20; A17-M-B24; A17-M-B26; A17-M-B28; A17-M-B13; A17-M-B21; A17-M-B42; A17-M-B6; A23-M-B20; A23-M-B26; A23-M-B28; A23-M-B13; A23-M-B42; A23-M-B6; A1-M-B39; A1-M-B20; A1-M-B26; A1-M-B28 A1-M-B13; A1-M-B42; A1-M-B6; A2-M-B20; A2-M-B24; A2-M-B28; A2-M-B13; A2-M-B42; A2-M-B44; A2-M-B26; A16-M-B28; A16-M-B42; A16-M-B6; A36-M-B15; A36-M-B43; A36-M-B22; A6-M-B15; A6-M-B43; A6-M-B22; A17-M-B15; A17-M-B43; A17-M-B22; A23-M-B15; A23-M-B22; A1-M-B15; A1-M-B43; A1-M-B1; A2-M-B15 A2-M-B12; A2-M-B43; A2-M-B27; A2-M-B22; A16-M-  
20 B15; A16-M-B22; A5-M-B27; A5-M-B19; A5-M-B3; A5-M-B8 A5-M-B25; A5-M-B23; A14-M-B2; A14-M-B37; A14-M-B19; A14-M-B3; A14-M-B25; A14-M-B41; A14-M-B23; A34-M-B37; A34-M-B19; A34-M-B3; A34-M-B8; A34-M-B25; A34-M-B41; A34-M-B23; A7-M-B2; A7-M-B37; A7-M-B8; A7-M-B25; A7-M-B23; A9-M-B37; A9-M-B31; A9-M-B3; A9-M-B8; A9-M-B25; A9-M-B23; A10-M-B34; A10-M-B2; A10-M-B37; A10-M-B19; A10-M-B3; A10-M-B8; A25-M-B19; A25-M-B3; A25-M-B8; A25-M-B41; A25-M-B23; A27-M-B34; A27-M-B2; A27-M-B37; A27-M-B36; A27-M-B19; A27-M-B30; A27-M-B3; A27-M-B8; A27-M-B25; A27-M-B23; A5-M-B32; A5-M-B4; A5-M-B44; A5-M-B29; A5-M-B33; A5-M-B11; A5-M-B18; A5-M-B17; A5-M-B14; A5-M-B9; A14-M-B32; A14-M-B44; A14-M-B29; A14-M-B33; A14-M-B11; A14-M-B18; A14-M-B17; A14-M-B14; A14-M-B9; A34-M-B4; A34-M-B29; A34-M-B33; A34-M-B11; A34-

M-B18; A34-M-B17; A34-M-B14; A34-M- B10; A34-M-B9; A7-M-B4; A7-M-B32; A7-M-B44; A7-M-B29; A7-M-B33; A7-M-B11; A7-M-B18; A7-M- B17; A7-M- B14; A7-M-B9; A9-M-B32; A9-M-B4; A9-M-B29; A9-M-B33; A9-M-B18; A9-M-B17; A9-M-B14; A9-M- B16; A9-M- B9; A10-M-B44; A10-M-B29; A10-M-B11; A10-M-B18; A10-M-B14; A25-M-B29; A25-M-B11; A25-M-B14; A25-M-B9; A27-M-B32; A27-M-B4; A27-M-B44; A27-M-B29; A27-M-B33; A27-M-B11; A27- M-B17; A27-M-B14; A27-M-B16; A27-M-B9; A5-M-B15; A5-M-B12; A5-M-B43; A5-M-B22; A14-M-B12; A14-M-B43; A14-M-B22; A34-M-B15; A34-M-B12; A34-M-B43; A34-M-B22; A7-M-B12; A7-M-B15; A7-M-B43; A7-M-B22; A9-M- B15; A9-M-B12; A9-M- B43; A9-M-B27; A9-M-822; A10-M-B15; A10-M-B12; A10-M-B43; A10-M-B22; A25-M-B15; A25-M-B43; A25-M- B22; A27-M-H15; A27-M-B43; A27-M-B22; A5-M-B38; A5-M-B20; A5-M-B24; A5-M-B28; AS-M- B13; A5-M-B42; A5-M-B6; A5-M-B35; A14-M-B24; A14-M-B28; A14-M-B13; A14-M-B21; A14-M-B42; A14-M-B6; A14-M-B35; A34-M-B20; A34-M-B24; A34-M-B13; A34-M-B13; A34-M-B21; A34-M-B42; A34-M-B6; A34-M-B35; A7- M-B20; A7-M- B24; A7-M-B28; A7-M-B13; A7-M-B21; A7-M-B42; A7-M-B6; A9-M-B38; A9-M-B39; A9-M-B20; A9-M- B24; A9-M-B26; A9-M-B28; A9-M-B13; A9-M-B21; A9-M-B42; A9-M-B6; A9-M-B35; A10-M-B20; A10-M-B28; A10-M- B13; A10- M-B21; A10-M-B6; A25-M-B40; A25-M-B20; A25-M-B24; A25-M-B26; A25-M-B28; A25-M-B13; A25-M- B42; A25-M-B6; A27-M-B39; A27-M-B20; A27-M-B24; A27-M-B28; A27-M-B42; A27-M-B6; A27-M-B35; A30-M-B2; A30-M-B37; A30-M-B36; A30-M-B3; A30-M-B8; A30-M-B41; A30-M-B23; A3-M-B37; A3-M-B19; A3-M-B3; A3-M-B8; A3- M-B25; A3-M-B41; A3-M-B23; A8-M-B37; A8-M-B31; A8-M-B36; A8-M-B19; A8-M-B3; A8-M-B8; A8-M-B25; A8- M- B41; A8-M-B23; A33-M-B37; A33-M-B36; A33-M-B3; A33-M-B8; A33-M-B25; A20-M-B34; A20-M-B2; A20-M-B37; A20-M-B36; A20-M-B19; A20-M-B3; A20-M-B8; A20-M-B25; A20-M-B41; A20-M-B23; A4-M-B2; A4-M-B37; A4-M- B31; A4-M-B36; A4-M-B19; A4-M-B3; A4-M-B8; A4-M-B25; A4-M-B41; A4-M-B23; A13-M-B2; A13-M-B37; A13-M- B8; A13-M-B41; A13-M-B23; A21-M-B2; A21-M-B37; A21-M-B19; A21-M-B3; A21-M-B8; A21-M-B25; A21-M-B41; A21-M-B23; A30-M-B29; A30-M-B33; A30-M-B14; A30-M-B10; A30-M-B9; A3-M-B32; A3-M-B4; A3-M-B29; A3-M- B33; A3-M-B11; A3-M-B17; A3-M-B14; A3-M-B16; A3-M-B10; A3-M-B9; A8-M-B32; A8-M-B4; A8-M-B44; A8-M- B33; A8-M-B 11; A8-M-B17; A8-M-B14; A8-M-B16; A8-M-B10; A8-M-B9; A33-M-B4; A33-M-B29; A33-M-B33; A33-M-B14; A33-M-B10; A33-M-B9; A20-M-B32; A20-M-B4; A20-M-B44; A20-M-B29; A20-M-B17; A20-M-B 14; A20- M-B16; A20-M-B9; A4-M-B32; A4-M-B4; A4-M-B29; A4-M-B33; A4-M-B14; A4-M-B9; A13-M-B44; A13- M-B29; A13- M-B11; A13-M-B17; A13-M-B14; A13-M-B9; A21-M-B32; A21-M-B4; A21-M-B44; A21-M-B29; A21-M- B33; A21-M- B11; A21-M-B17; A21-M-B14; A21-M-B10; A21-M-B9; A30-M-B15; A30-M-B22; A3-M-B15; A3-M-B43; A3-M-B27; A3-M-B22; A8-M-B15; A8-M-B43; A8-M-B27; A8-M-B22; A33-M-B15; A33-M-B43; A33-M-B22; A20-M-B15; A20-M- B12; A20-M-B43; A20-M-B27; A20-M-B1; A20-M-B22; A4-M-B15; A4-M-B12; A4-M-B22; A13-M-B15; A13-M-B43; A13-M-B22; A21-M-B15; A21-M-B43; A21-M-B22; A30-M-B13; A30-M-B42; A30-M-B6; A3-M-B38; A3- M-B39; A3-M- B20; A3-M-B24; A3-M-B26; A3-M-B28; A3-M-B13; A3-M-B21; A3-M-B42; A3-M-B6; A3-M-B35; A8- M-B38; A8-M- B20; A8-M-B24; A8-M-B28; A8-M-B13; A8-M-B21; A8-M-B42; A8-M-B6; A8-M-B35; A33-M-B20; A33- M-B24; A33-M- B28; A33-M-B13; A33-M-B42; A33-M-B6; A20-M-B38; A20-M-B39; A20-M-B20; A20-M-B24; A20-M-B26; A20- M-B28; A20-M-B13; A20-M-B42; A20-M-B6; A20-M-B35; A4-M-B38; A4-M-B39; A4-M-B26; A4-M-B28; A4-M-B13; A4- M-B21; A4-M-B42; A4-M-B6; A13-M-B13; A13-M-B6; A21-M-B38; A21-M-B20; A21-M-B24; A21-M- B28; A21-M- B13; A21-M-B42; A21-M-B6; A21-M-B35; A38-M-B15; A38-M-B22; A37-M-B15; A37-M-B43; A37-M-B27; A3S-M- B22; A39-M-B22; A19-M-B15; A19-M-B43; A19-M-B27; A19-M-B1; A19-M-B22; A26-M-B15; A26-M-B43; A26-M- B22; A28-M-B22; A28-M-B13; A28-M-B37; A28-M-B36; A28-M-B19; A28-M-B30; A28-M-B3; A28-M-B8; A28-M-B25; A28-M-B41; A26- M- B34; A26-M-B2; A26-M-B37; A26-M-B31; A26-M-B36; A26-M-B19; A26-M-B30; A26-M-B3; A26-M-B8; A26- M-B25; A26-M-B41; A19-M-B34; A19-M-B2; A19-M-B37; A19-M-B36; A19-M-B19; A19-M-B30; A19-M-B3; A19-M-B8; A19- M-B25; A19-M-B25; A19-M-B41; A39-M-B2; A39-M-B37; A39-M-B36; A39-M-B19; A39-M-B30; A39- M-B3; A39-M-B8; A39- M-B25; A35-M-B2; A35-M-B37; A35-M-B36; A35-M-B19; A35-M-B30; A35-M-B3; A35-M-B8; A35-M-B25; A35-M- B41; A22-M-B34; A22-M-B2; A22-M-B37; A22-M-B36; A22-M-B19; A22-M-B30; A22-M-B3; A22-M-B8; A22-M- B25; A22- M-B41; A37-M-B2; A37-M-B37; A37-M-B36; A37-M-B19; A37-M-B30; A37-M-B3; A37-M-B8; A37-M-B25; A37- M-B41; A38-M-B2; A38-M-B37; A38-M-B36; A38-M-B 19; A38-M-B3; A38-M-B8; A38- M-B25; A38-M-B41; A28-M- B23; A28-M-B32; A28-M-B4; A28-M-B29; A28-M-B33; A26-M-B32; A26- M-B4; A26-M-B44; A26-M-B29; A26- M-B33; A19-M-B23; A19-M-B32; A19-M-B4; A19-M-B5; A19-M-B44; A19-M-B29; A19-M-B33; A19-M-B7; A39- M-B23; A39-M-B32; A39-M-B4; A39-M-B44; A39-M-B29; A39-M-B33; A35-M-B23; A35-M-B4; A35-M-B44; A35-M- B29; A35-M-B7; A22-M-B23; A22-M-B4; A22-M-B44; A22-M-B29; A22-M-B33; A37-M-B23; A37-M-B32; A37-M- B4; A37-M-B44; A37-M-B29; A37-M-B33; A38-M-B23; A38-M-B32; A38-M-B4; A38-M-B44; A38-M-B29; A28-M-C3; A28- M-C21; A28-M-C15; A28-M-C13; A28-M-C8; A28-M-C9; A28-M-C12; A28-M-C22; A28-M-C16; A28-M-C7; A28- M-C24; A19-M-C3; A19-M-C21; A19-M-C15; A19-M-C13; A19-M-C5; A19-M- C8; A19-M-C9; A19-M-C12; A19-M- C16; A19-M-C7; A19-M-C24; A39-M-C3; A39-M-C15; A39-M-C13; A39-M-C5; A39-M-C8; A39-M-C9; A39-M-C12; A39- M-C22; A39-M-C16; A39-M-C7; A39-M-C24; A22-M-C3; A22-M-C21; A22- M-C15; A22-M-C13; A22-M-C5; A22-M-C12; A22- M-C22; A22-M-C16; A22-M-C7; A22-M-C24; A37-M-C21; A37-M-C15; A37-M-C13; A37-M-C5; A37-M-C8; A37- M-C9; A37-M-C12; A37-M-C22; A37-M-C16; A37-M-C7; A37-M-C24; A15-M-C3; A15-M-C21; A15-M-C15; A15- M-C13; A15-M-C5; A15-M-C9; A15-M-C22; A15-M-C16; A15-M- C24; A32-M-C3; A32-M-C21; A32-M-C15; A32-M-C13; A32-M-C8; A32-M-C9; A32-M-C12; A32-M-C22; A32-M-C22; A32-M-C7; A32-M-C24; A28-M-C19; A28-M-C25; A28-M-C33; A28- M-C27; A28-M-C28; A28-M-C35; A28-M-C36; A28-M-C11; A28-M-C14; A28-M-C2; A28-M-C32; A28-M-C30; A19- M-C19; A19-M-C25; A19-M-C33; A19-M-C35; A19-M-C36; A19-M-C11; A19-M-C14; A19-M-C2; A19-M-C32; A19- M-C30; A39-M-C19; A39-M-C25; A39-M-C33; A39-M-C27; A39-M-C28; A39-M-C35; A39-M-C36; A39-M-C11; A39-M- C14; A39-M-C2; A39-M-C32; A39-M-C30; A22-M-C19; A22-M-C25; A22-M-C33; A22-M-C27; A22-M-C28; A22- M-C35; A22-M-C36; A22-M-C11; A22-M-C14; A22-M-C2; A22-M-C32; A22-M-C30; A37-M-C19; A37-M-C25; A37- M-C33; A37-M-C27; A37-M-C28; A37-M-C35; A37-M-C36; A37-M-C11; A37-M-C14; A37-M-C2; A37-M-C32; A37- M-C30; A38-M-C28; A15-M-C19; A15-M-C25; A15-M-C33; A15-M-C27; A15-M-C28; A15-M-C35; A15-M-C36; A15-M-

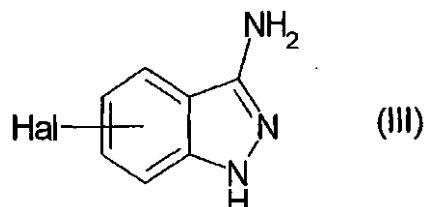
C11; A15-M-C14; A15-M-C2; A15-M-C32; A15-M-C30; A32-M-C19; A32-M-C33; A32-M-C27; A32-M-C28; A32-M-C35; A32-M-C36; A32-M-C11; A32-M-C14; A32-M-C32; A28-M-C26; A28-M-C20; A28-M-C4; A28-M-C1; A28-M-C23; A28-M-C31; A28-M-C10; A28-M-C34; A28-M-C6; A19-M-C26; A19-M-C20; A19-M-C17; A19-M-C4; A19-M-C1; A19-M-C29; A19-M-C18; A19-M-C23; A19-M-C31; A19-M-C10; A19-M-C34; A19-M-C6; A39-M-C26; y A39-M-C20.

5 15. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según lo definido en la reivindicación 7, procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con hidrato de hidrazina



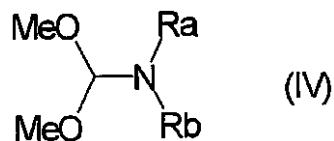
en la que Hal es un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (III):



10

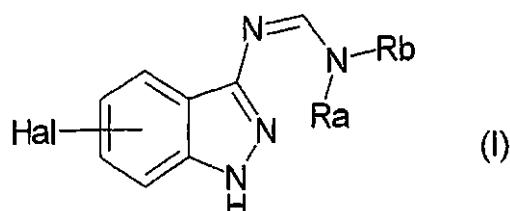
en la que el átomo de halógeno está en la posición 5 o 6 del anillo de indazol;

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un derivado de dimetilacetal adecuado de fórmula (IV):



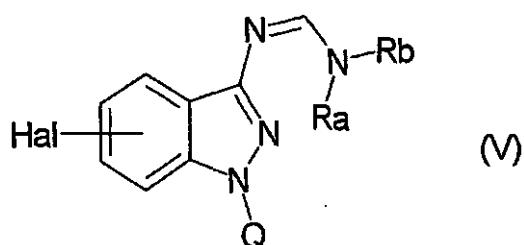
15

en la que ambos  $R_a$  y  $R_b$  son como se han definido en la reivindicación 7, para obtener un compuesto de fórmula (I):



en la que  $R_a$  y  $R_b$  son como se han definido anteriormente; y, opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (I) así obtenido en otro compuesto de fórmula (I), mediante:

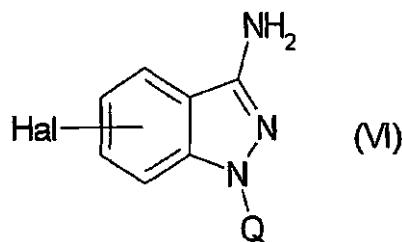
20 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I), como en la etapa (b) del procedimiento, con un agente protector de nitrógeno de indazol adecuado o, en variante, soportarlo sobre una resina polimérica adecuada para obtener un compuesto de fórmula (V):



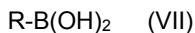
25

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

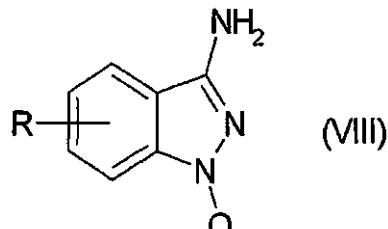
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con monohidrato de hidrazina para conseguir un compuesto de fórmula (VI):



e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un derivado de ácido borónico adecuado de fórmula (VII):



en la que R es como se ha definido en la reivindicación 7, para obtener un compuesto de fórmula (VIII):



5

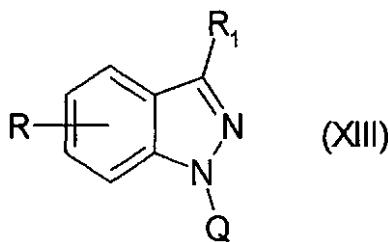
y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (f.1) o (f.2), de la siguiente manera:

f.1) con uno cualquiera de los compuestos de fórmula (IX), (X), (XI) o (XII):



10

en las que R' es como se ha definido en la reivindicación 7 y Z es un átomo de halógeno o un grupo saliente adecuado, para obtener los compuestos de fórmula:



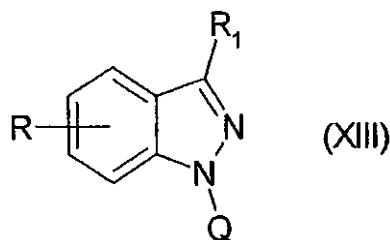
en la que R y Q son como se han definido anteriormente y R<sub>1</sub> es un grupo -NHCOR', -NHSO<sub>2</sub>R', -NHCONHR' o -NHCOOR'; o

15

f.2) con una amina adecuada de fórmula (XIV):



en la que R' y R" son como se han definido en la reivindicación 7, en presencia de un derivado de cloroformiato de arilo adecuado para obtener un compuesto de fórmula (XIII):



en la que R y Q son como se han definido anteriormente y R<sub>1</sub> es un grupo de fórmula -NHCONR'R";

5 g) desproteger el compuesto de fórmula (XIII) obtenido de acuerdo con una cualquiera de las etapas (f.1) o (f.2) o, en variante, escindir la resina polimérica para obtener el compuesto deseado de fórmula (I) y, si se desea, convertirla en otro compuesto de fórmula (I) y/o en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que, en el compuesto de fórmula (II) de la etapa (a), Hal es un átomo de bromo.

17. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que, en el compuesto de fórmula (IV) de la etapa (b), ambos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son grupos metilo.

10 18. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que, en la etapa (c), el compuesto de fórmula (I) está protegido en el átomo de nitrógeno de indazol como grupo de *terc*-butoxicarbonilo (BOC).

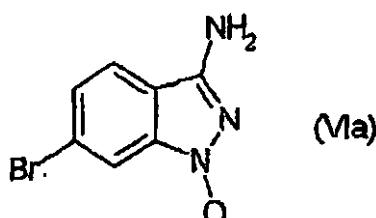
19. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que, en la etapa (c), el compuesto de fórmula (I) está soportado sobre una resina polimérica adecuada que comprende resina de cloruro de 2-cloro-trítilo, resina de cloruro de trítilo, resina de Wang de carbonato de *p*-nitrofenilo o poliestireno de bromo-(4-metoxifenil)metilo.

15 20. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que, en los compuestos de fórmula (IX), (X) o (XII) de la etapa (f.1), Z representa un átomo de cloro.

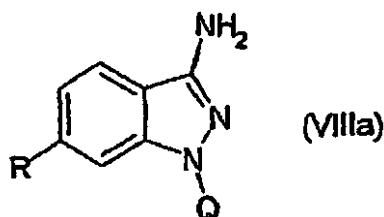
21. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que, en la etapa (f.2), el cloroformiato de arilo está seleccionado entre cloroformiato de 4-nitrofenilo o cloroformiato de 4-clorofenilo.

20 22. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que, en la etapa (g), el compuesto de fórmula (XIII) se desprotege en el átomo de nitrógeno de indazol o se escinde de la resina sobre la que está soportado en condiciones ácidas en presencia de ácido clorhídrico o trifluoroacético.

23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (T) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIIa):

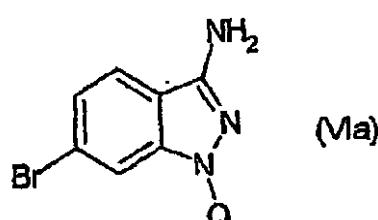


25 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxifenilborónico, ácido (2-metiltiilo)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiufenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxifenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):

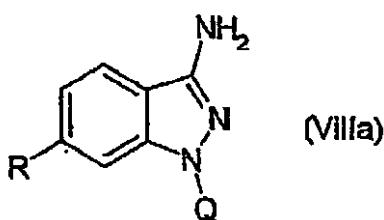


5 y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (XI) seleccionados entre el grupo que consiste en: cloruro de acetilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de difenilacetilo, cloruro de 2-fenilbutirilo, cloruro de dl-2-metilbutirilo, cloruro de 2-ethylhexanoilo, cloruro de 2-n-propil-n-valeroilo, cloruro de 2-fenoxipropionilo, cloruro de 2,3,6-trifluorobenzoilo, cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo, cloruro de 2-metoxibenzoilo, cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo, cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, cloruro de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoilo, cloruro de 3,5-diclorobenzoilo, cloruro de 3-clorobenzoilo, cloruro de 3-fluorobenzoilo, cloruro de ciclopantanocarbonilo, cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, cloruro de ciclobutanocarbonilo, cloruro de ciclopantanocarbonilo, cloruro de 2-furoilo, cloruro de propionilo, cloruro de 4-metoxifenilacetilo, cloruro de 3-metoxifenilacetilo, cloruro de ciclopentilacetilo, cloruro de fenilacetilo, cloruro de butirilo, cloruro de 3-ciclopentilpropionilo, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de 4-chlorofenoxyacetilo y cloruro de benciloxiacetilo y, posteriormente, operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

10 24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vla):

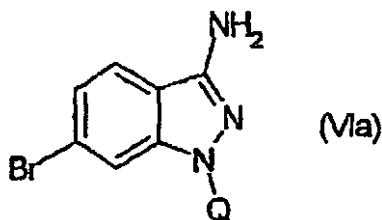


15 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VIII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibenzenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxyfenilborónico, ácido (2-metiltio)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxyfenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):

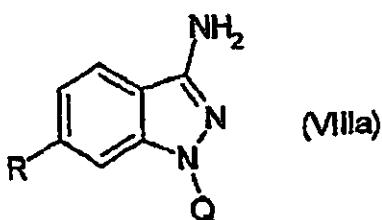


20 30 y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (X) seleccionados entre el grupo que consiste en: cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo, cloruro de 4-N-propilbencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 3-metoxibenzenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 2-tiofenosulfonilo, cloruro de 5-clorotifeno-2-sulfonilo y cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo, y posteriormente operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

25 35 25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vla):

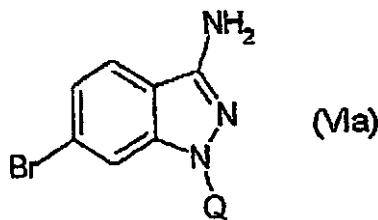


en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxifenilborónico, ácido (2-metiltio)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxifenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIa):

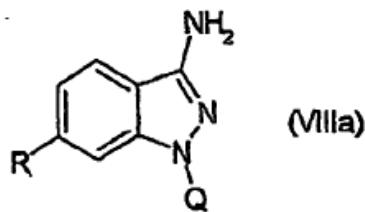


15 y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIia) con cada uno de los derivados de fórmula (XI) seleccionados entre el grupo que consiste en: isocianato de isopropilo, isocianato de sec-butilo, isocianato de o-tolilo, isocianato de 2-metoxifenilo, isocianato de 3-metoxifenilo, isocianato de 4-metoxifenilo, isocianato de fenilo, isocianato de etilo, isocianatoacetato de etilo, isocianato de n-propilo e isocianato de n-butilo, y posteriormente 20 operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (VIIa):

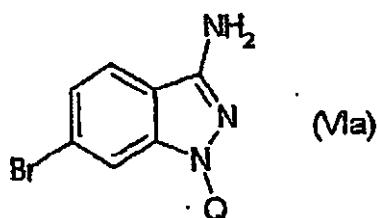


25 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxifenilborónico, ácido (2-metiltio)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxifenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIia):

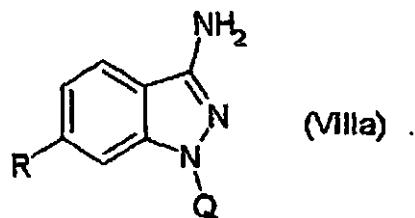


5 y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (XII) seleccionados entre el grupo que consiste en: cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-clorofenilo, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo y cloroformiato de 4-fluorofenilo, y posteriormente operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vla):



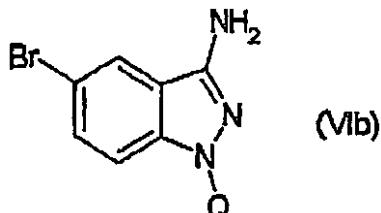
10 10 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de tritilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxyfenilborónico, ácido (2-metiltio)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxyfenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIa):



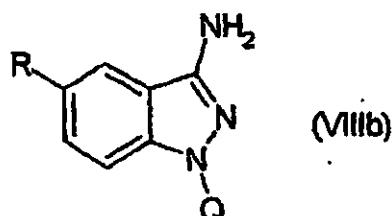
25 25 y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIa) con cada uno de los derivados de fórmula (XIV) seleccionados entre el grupo que consiste en: piperidina, butilamina, 4-(2-aminoethyl)morfolina, 1-(3-aminopropil)imidazol, piperazina, tetrahidrofurfurilamina, fenetilamina, 3-fenilpropilamina, n-propilamina, isobutilamina, ciclopropanometilamina, 2-(2-aminoethyl)-1-metilpirrolidina, 4-metilpiperidina, 1-metilpiperazina, 1-(3-amino-propil)-2-pirrolidinona, 1,3-diaminopropano, etilendiamina, 4-hidroxipiperidina, 3-amino-1-propanol, 2-(2-aminoethyl)piridina, 1-(2-aminoethyl)piperidina, pirrolidina, n-acetiletilendiamina, 1-acetilpiperazina, 3-metoxipropilamina, 3-metilpiperidina, 2-metilbutilamina, 1-(2-piridil)piperazina, 4-bencilpiperidina, n,n-dietilnipeicotamida, 3,5-dimetilpiperidina, 2-(aminometil)-1-etylpirrolidina, 1-(2-furoil)piperazina, tiofen-2-etylamina, 1-(2-aminoethyl)-2-imidazolona, tiomorfolina, cloroformiato de propargilo, 4-piperidinpiperidina, 1-piperazincarboxaldehido, 1-bencilpiperazina, 3-piperidinmetanol, 3-etoxypropilamina, isoamilamina, 1-(2-fluorofenil)piperazina, 1-(2-hidroxietil)-piperazina, n,n-dietiletilendiamina, 1-(2-metoxifenil)piperazina, 4-(1-pirrolidinil)piperidina, 3-(dimetilamino)propilamina, 2-fenil-propilamina, 3-hidroxipiperidina, 1-(3-aminopropil)pirrolideno, 1-hidroxietiletoxipiperazina, 2,6-dimetilpiperazina, 3-isopropoxipropilamina, 1-(2,3-dimetilfenil)-piperazina, 1-(3-metoxifenil)-piperazina, n,n-diisopropiletilendiamina, (r)-(-)-2-metilpiperazina, 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina, 2-metil-1-(3-metilfenil)piperazina, 1-ciclohexilpiperazina, 2-metilpiperazina, 1-(4-fluorofenil)piperazina, 1-etylpropilamina, dl-alfa-

metilbencilamina, 3,4-dimetoxibencilamina [veratrilamina], 2-metilbencilamina, 2-metoxietilamina, alilamina, clorhidrato de azetidina y amoniaco en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo, y posteriormente operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vlb):

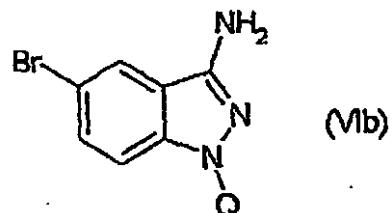


en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxyfenilborónico, ácido (2-metiltiilo)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiufenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxyfenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):



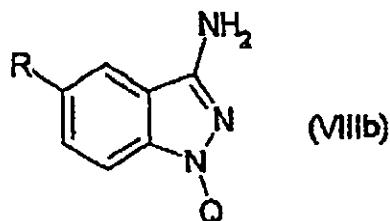
y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (IX) seleccionados entre el grupo que consiste en: cloruro de acetilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de difenilacetilo, cloruro de 2-fenilbutirilo, cloruro de dl-2-metilbutirilo, cloruro de 2-ethylhexanoilo, cloruro de 2-n-propil-n-valeroilo, cloruro de 2-fenoxipropionilo, cloruro de 2,3,6-trifluorobenzoilo, cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo, cloruro de 2-metoxibenzoilo, cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo, cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, cloruro de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoilo, cloruro de 3,5-diclorobenzoilo, cloruro de 3-clorobenzoilo, cloruro de 3-fluorobenzoilo, cloruro de ciclopropanocarbonilo, cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, cloruro de ciclobutanocarbonilo, cloruro de ciclopantanocarbonilo, cloruro de 2-furoilo, cloruro de propionilo, cloruro de 4-metoxifenilacetilo, cloruro de 3-metoxifenilacetilo, cloruro de ciclopentilacetilo, cloruro de fenilacetilo, cloruro de butirilo, cloruro de 3-ciclopentilpropionilo, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de 4-clorofenoxyacetilo y cloruro de benciloxiacetilo y, posteriormente, operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vlb):



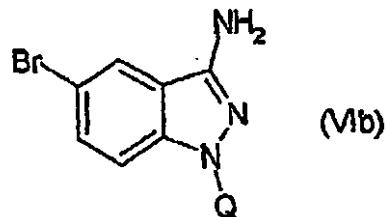
en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido

5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxyfenilborónico, ácido (2-metiltiilo)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxyfenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):

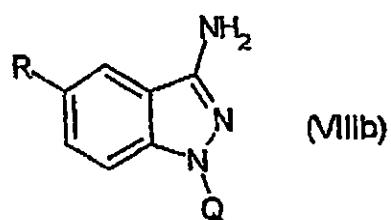


y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (X) seleccionados entre el grupo que consiste en: cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo, cloruro de 4-N-propilbencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 2-tiofenosulfonilo, cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo y cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo, y posteriormente operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vlb):



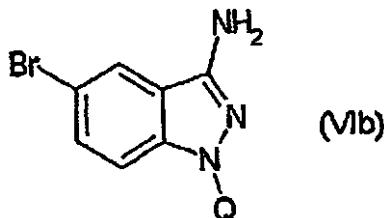
en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de tritilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-etoxyfenilborónico, ácido (2-metiltiilo)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxyfenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):



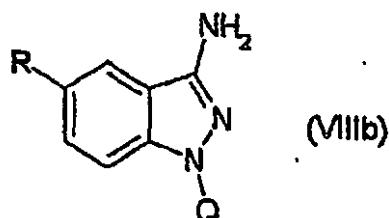
y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (XI) seleccionados entre el grupo que consiste en: isocianato de isopropilo, isocianato de sec-butilo, isocianato de o-tolilo, isocianato de 2-metoxi-fenilo, isocianato de 3-metoxifenilo, isocianato de 4-metoxifenilo, isocianato de fenilo,

isocianato de etilo, isocianatoacetato de etilo, isocianato de *n*-propilo e isocianato de *n*-butilo, y posteriormente operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vlb):

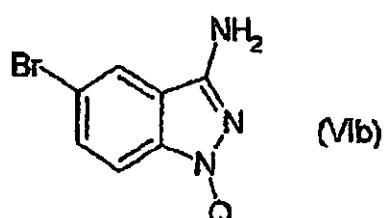


en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenil-borónico, ácido 2-etoxifenilborónico, ácido (2-metiltio)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxifenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):



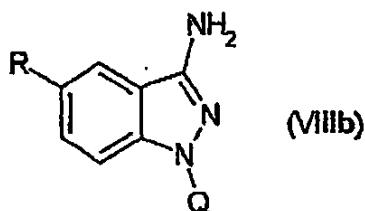
20 y luego haciendo reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (XII) seleccionados entre el grupo que consiste en: cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-clorofenilo, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo y cloroformiato de 4-fluorofenilo, y posteriormente operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

25 32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (Vlb):



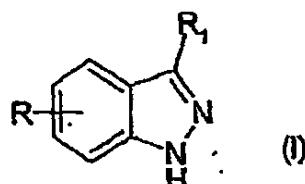
30 en la que Q es la resina de soporte (resina de cloruro de trítilo) con cada uno de los derivados de fórmula (VII) seleccionados entre el grupo que consiste en: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2,4-dimetoxifenilborónico, ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, ácido 2-metilfenil-borónico, ácido 2-etoxifenilborónico, ácido (2-metiltio)fenilborónico, ácido 2,6-dimetilbencenoborónico, ácido (3,4-dimetilfenil)borónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,5-dimetilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 2,5-dimetilbencenoborónico, ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, ácido 4-tolilborónico, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido (4-isopropilfenil)borónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 4-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 4-(etiltiofenil)borónico, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 3-acetamidobencenoborónico, ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico, ácido 3-etoxifenilborónico, ácido fenilborónico, ácido 2-fluorofenilborónico,

ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido (2-cianofenil)borónico y 4-(hidroximetil)fenilborónico para obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (VIIIb):



5 y luego hacer reaccionar cada uno de los derivados de fórmula (VIIIb) con cada uno de los derivados de fórmula (XIV) seleccionados entre el grupo que consiste en: piperidina, butilamina, 4-(2-aminoethyl)morfolina, 1-(3-aminopropil)imidazol, piperazina, tetrahidrofurfurilamina, fenetilamina, 3-fenilpropilamina, *n*-propilamina, isobutilamina, ciclopropanometilamina, 2-(2-aminoethyl)-1-metilpirrolidina, 4-metilpiperidina, 1-metilpiperazina, 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, 1,3-diaminopropano, etilendiamina, 4-hidroxipiperidina, 3-amino-1-propanol, 2-(2-aminoethyl)piperidina, 1-(2-aminoethyl)piperidina, pirrolidina, *n*-acetiletilendiamina, 1-acetilpiperazina, 3-metoxipropilamina, 3-metilpiperidina, 2-metilbutilamina, 1-(2-piridil)piperazina, 4-bencilpiperidina, *n,n*-diethylpiperazina, 3,5-dimetilpiperidina, 2-(aminometil)-1-etylpirrolidina, 1-(2-furoil)piperazina, tiofen-2-etilamina, 1-(2-aminoethyl)-2-imidazolona, tiomorfolina, cloroformiato de propargilo, 4-piperidinopiperidina, 1-piperazincarboxaldehído, 1-bencilpiperazina, 3-piperidinmetanol, 3-etoxipropilamina, isoamilamina, 1-(2-fluorofenil)piperazina, 1-(2-hidroxietil)piperazina, *n,n*-diethyltendiamina, 1-(2-metoxifenil)piperazina, 4-(1-pirrolidinil)piperidina, 3-(dimetilamino)propilamina, 2-fenil-propilamina, 3-hidroxipiperidina, 1-(3-aminopropil)pirrolideno, 1-hidroxietiletoxipiperazina, 2,6-dimetilpiperazina, 3-isopropoxipropilamina, 1-(2,3-dimetilfenil)-piperazina, 1-(3-metoxifenil)-piperazina, *n,n*-diisopropiletilendiamina, (r)-(2)-2-metilpiperazina, 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina, 2-metil-1-(3-metilfenil)piperazina, 1-ciclohexilpiperazina, 2-metilpiperazina, 1-(4-fluorofenil)piperazina, 1-etylpropilamina, dl-alfa-metilbencilamina, 3,4-dimetoxibencilamina [veratrilamina], 2-metilbencilamina, 2-metoxietilamina, alilamina, clorhidrato de azetidina y amoníaco en presencia de cloroformiato de 4-nitrofenilo, y posteriormente operando como en la etapa (g) del procedimiento de la reivindicación 15.

33. Una librería de dos o más compuestos de fórmula (I):



en la que

25 R es, en la posición 5 o 6 del anillo de indazol, un grupo arilo opcionalmente sustituido con de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;  
 R<sub>1</sub> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre -N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NHCOR', -NHCONR'R", -NHSO<sub>2</sub>R'  
 o NHCOOR';  
 30 R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;  
 R' y R" son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de  
 entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, en los que arilo es como se ha definido anteriormente; o un heterociclico o  
 35 heterociclicolalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 5 o 6 miembros; o cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R" pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene  
 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre S, O o N;

o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

34. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en la reivindicación 7 y, al menos, un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos, en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

36. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según lo definido en la reivindicación 7, para su uso como un medicamento.

45 37. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad causada por, y/o asociada con, una actividad alterada de las proteínas quinasas es un tumor.