

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 184**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06773159 .6**
96 Fecha de presentación: **14.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1896424**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **MODULADORES DE RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE, LA ACTIVIDAD AP-1 Y/O NF-KB Y USO DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
14.06.2005 US 690355 P
15.03.2006 US 782636 P
13.06.2006 US 451660

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2011

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.
BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
DUAN, Jingwu;
LU, Zhonghui;
WEINSTEIN, David, S. y
JIANG, Bin

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 184 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

Moduladores del receptor glucocorticoide, la actividad AP-1 y/o NF-κB y uso de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores eficaces del receptor glucocorticoide, la actividad AP-1 y/o NF-κB y por tanto son útiles para tratar enfermedades tales como obesidad, diabetes y enfermedades asociadas inflamatorias o inmunitarias.

Antecedentes de la invención

10 Los factores de transcripción NF-κB y AP-1 están implicados en la regulación de la expresión de varios genes implicados en la mediación de respuestas inflamatorias e inmunitarias. NF-κB regula la transcripción de genes incluyendo TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, moléculas de adhesión (tales como E-selectina) y quimiocinas (tales como Rantes), entre otros. AP-1 regula la producción de las citocinas TNF-α, IL-1, IL-2, así como metaloproteasas de matriz. Las terapias farmacológicas que seleccionan como diana a TNF-α, un gen cuya expresión está regulada tanto por NF-κB como por AP-1, han demostrado ser sumamente eficaces en varias enfermedades humanas inflamatorias incluyendo artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Por consiguiente, NF-κB y AP-1 desempeñan papeles claves en el inicio y la perpetuación de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Véase Baldwin, AS, *Journal of clin. Investigation*, 107, 3 (2001); Firestein, G.S., y Manning, A.M., *Arthritis and Rheumatism*, 42, 609 (1999); y Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.* 8, 467 (1997).

15 Existen muchas moléculas de señalización (quinasas y fosfatasa) corriente arriba a AP-1 y NF-κB que son posibles dianas farmacológicas terapéuticas. La cinasa JNK desempeña un papel esencial en la regulación de la fosforilación y activación posterior de c-jun, una de las subunidades que constituyen el complejo AP-1 (fos/c-jun). Ciertos compuestos que inhiben JNK han demostrado ser eficaces en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Véase Manning AM y Davis RJ, *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003). Una cinasa crítica para la activación de NF-κB es IκB cinasa (IKK). Esta cinasa desempeña un papel clave en la fosforilación de IκB. Una vez que IκB se fosforila se somete a degradación que conduce a la liberación de NF-κB que puede translocarse hacia el núcleo y activar la transcripción de los genes descritos anteriormente. Un inhibidor de IKK, BMS-345541, ha demostrado ser eficaz en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Véase Burke JR., *Curr Opin Drug Discov Devel.*, Sep; 6(5), 720-8, (2003).

20 Además de inhibir las cascadas de señalización implicadas en la activación de NF-κB y AP-1, se ha demostrado que el receptor glucocorticoide inhibe la actividad de NF-κB y AP-1 por medio de interacciones físicas directas. El receptor glucocorticoide (RG) es un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares de factores de transcripción y un miembro de la familia de hormonas esteroideas de factores de transcripción. El marcaje por afinidad de la proteína de receptor glucocorticoide permitió la producción de anticuerpos frente al receptor que facilita la clonación de los receptores glucocorticoides. Para los resultados en seres humanos véase Weinberger, *et al.*, *Science* 228, 640-742, (1985); Weinberger, *et al.*, *Nature*, 318, 670-672 (1986) y para resultados en ratas véase Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781, (1985).

25 Se han usado glucocorticoides que interactúan con RG durante más de 50 años para tratar enfermedades inflamatorias. Se ha demostrado claramente que los glucocorticoides ejercen su actividad anti-inflamatoria por medio de la inhibición mediante RG de los factores de transcripción NF-κB y AP-1. Esta inhibición se denomina transrepresión. Se ha demostrado que el mecanismo primario para la inhibición de estos factores de transcripción mediante RG es por medio de una interacción física directa. Esta interacción altera el complejo de factor de transcripción e inhibe la capacidad de NF-κB y AP-1 para estimular la transcripción. Véase Jonat, C., *et al.*, *Cell*, 62, 1189 (1990); Yang-Yen, H.F., *et al.*, *Cell*, 62, 1205 (1990); Diamond, M.I., *et al.*, *Science* 249, 1266 (1990); y Caldenhoven, E, *et al.*, *Mol. Endocrinol.*, 9, 401 (1995). También se han propuesto otros mecanismos tales como el secuestro de co-activadores mediante RG. Véase Kamer Y., *et al.*, *Cell*, 85, 403 (1996); y Chakravarti, D., *et al.*, *Nature*, 383, 99 (1996).

30 Además de provocar la transrepresión, la interacción de un glucocorticoide con RG puede provocar que RG induzca la transcripción de ciertos genes. Esta inducción de transcripción se denomina transactivación. La transactivación requiere la dimerización de RG y la unión a un elemento de respuesta glucocorticoide (ERG).

35 Ciertos estudios recientes que usan un ratón defectuoso en la dimerización de RG transgénico que no puede unir ADN han demostrado que las actividades de transactivación (unión a ADN) de RG podrían separarse del efecto transrepresivo (unión a no ADN) de RG. Estos estudios también indican que mucho de los efectos secundarios de la terapia con glucocorticoides se deben a la capacidad de RG para inducir la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo, mientras que la transrepresión que no requiere la unión a ADN conduce a la supresión de la inflamación. Véase Tuckermann, J. *et al.*, *Cell*, 93, 531 (1998) y Reichardt, HM, *EMBO J.*, 20, 7168 (2001).

La solicitud PCT WO 2004/009017 publicada el 29 de enero de 2004, asignada al solicitante, describe compuestos de biciclooctano sustituidos útiles para tratar enfermedades tales como obesidad, diabetes y enfermedades

asociadas inflamatorias o inmunitarias.

Además, varias solicitudes de patente, incluyendo WO 03/086294 y WO 04/075840, publicadas el 23 de octubre de 2003 y el 10 de septiembre de 2004, respectivamente, ambas asignadas a Merck y Co., Inc, así como el documento WO 03/061651, publicado el 31 de julio de 2003 y asignada a The Regents of the U. of CA, describen compuestos que tienen un sistema de anillos tricíclicos condensados que se dice que es útil para tratar enfermedades asociadas con la unión al receptor glucocorticoide, incluyendo enfermedades y afecciones autoinmunitarias e inflamatorias.

5 Los documentos JP 54141768, JP 55019226, DE 2354610 y J. MED. CHEM., 22(1), 48-52, vol. 22, n.º 1, 1979 dan a conocer derivados de indazol útiles para tratar enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, aterosclerosis o alergias.

10 El documento WO 2005/095353 da a conocer moduladores cannabinoides de tetrahydroindazol y el uso de los mismos para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoides.

Los compuestos que modulan la actividad de AP-1 y/o NF-κB serían útiles como tales compuestos en el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios tales como osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante y enfermedad de injerto contra huésped.

15 Además, con respecto a la ruta de receptores glucocorticoides, se sabe que los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios potentes, sin embargo su uso sistémico está limitado por los efectos secundarios. Los compuestos que conservan la eficacia antiinflamatoria de glucocorticoides mientras que minimizan los efectos secundarios tales como diabetes, osteoporosis y glaucoma serían muy beneficiosos para muchos pacientes con enfermedades inflamatorias.

20 Adicionalmente con respecto a RG, la técnica necesita compuestos que antagonicen la transactivación. Tales compuestos pueden ser útiles para tratar enfermedades metabólicas asociadas con un aumento de los niveles de glucocorticoide, tales como diabetes, osteoporosis y glaucoma.

Adicionalmente con respecto a RG, la técnica necesita compuestos que provoquen la transactivación. Tales compuestos pueden ser útiles para tratar enfermedades metabólicas asociadas con una deficiencia en glucocorticoide. Tales enfermedades incluyen la enfermedad de Addison.

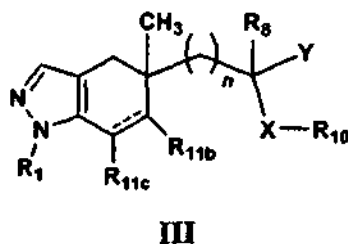
25 Además, existe la necesidad de nuevos compuestos con actividad mejorada en comparación con moduladores conocidos de RG, actividad de AP-1 y/o NF-κB. Es deseable y preferible también encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en una o más categorías, que pueden ser, pero sin limitarse a, las siguientes: (a) propiedades farmacéuticas; (b) requerimientos de dosificación; (c) factores que reducen las características pico a valle de concentración en sangre; (d) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (e) factores que reducen el riesgo de interacciones fármaco-fármaco clínicas; (f) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos; (g) factores que mejoran los costes o viabilidad de fabricación y (h) factores que conducen a características físicas deseables.

30

Descripción de la invención

35 La presente invención se refiere a nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores particularmente eficaces del receptor glucocorticoide, la actividad de AP-1 y/o NF-κB y por tanto son útiles para tratar enfermedades tales como obesidad, diabetes y enfermedades asociadas inflamatorias o inmunitarias, y a un procedimiento y una composición para usar tales compuestos para tratar estas enfermedades y enfermedades relacionadas.

Según la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de fórmula (III)



40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

----- es un doble enlace;

n es 0, 1, ó 2;

R_1 es fenilo sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, metilo, metoxilo, etoxilo, nitro,

ciano, CF₃;

R_{11b} y R_{11c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, y cicloalquilo C₃₋₇;

X es un enlace, alqueno, -N(R₁₄)-, -N(R₁₄)alqueno-, -N(R₁₄)C(O)-, -Oalqueno-, -NR₁₅C(O)NR₁₆-, -S(O)_r, -OC(O)N(R₁₄)-, -OC(O)O-, o C(=O)N(R₁₄);

Y es (i) hidrógeno o OR₁₂; o (ii) Y se toma junto con R₈ para formar oxo;

R₁ es arilo o heteroarilo sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, OR_a, NR_aR_b, C(=O)NR_aR_b, S(O)_sR_c, NR_aS(O)_sR_c, S(O)_pNR_aR_b y cicloalquilo C₃₋₅; R₈ es (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido; o (ii) R₈ se toma junto con Y para formar oxo;

R₁₀ es (i) hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, o alquino sustituido; o (ii) cicloalquilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo; dicho cicloalquilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con desde uno hasta el número máximo de posiciones sustituibles con sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano alquilo C₁₋₆, oxo, N-óxido, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, OR_d, NR_dR_e, C(=O)R_d, CO₂R_d, -O-C(=O)NR_dR_e, C(=O)NR_dR_e, -O-C(=O)R_d, NR_dC(=O)R_e, NR_dC(O)OR_e, NR_dC(S)OR_e, S(O)_vR_f, NR_dS(O)_vR_f, S(O)_vNR_dR_e, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo;

R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ o acetilo;

R₁₄, R₁₅ y R₁₆ cada vez que aparecen se seleccionan independientemente de (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; o (ii) R₁₅ se toma junto con R₁₆ para formar un anillo de heteroarilo o heterociclo;

R_a, R_b, R_d y R_e cada vez que aparecen se seleccionan independientemente de (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo; o (ii) R_a se toma junto con R_b y/o R_d se toma junto con R_e para formar un anillo de heteroarilo o heterociclo;

R_c y R_f cada vez que aparecen se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo;

v es 1 ó 2; y

p, t y s se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

y en los que, a menos que se defina lo contrario, en las definiciones anteriores:

alquilo denota alquilo C₁₋₁₂;

alqueno denota alqueno C₂₋₁₂;

alquino denota alquino C₂₋₁₂;

alqueno denota un grupo hidrocarburo bivalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

cicloalquilo denota un anillo de hidrocarburo completamente saturado o parcialmente insaturado de 3 a 9 átomos de carbono;

arilo denota fenilo, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, cada uno de los cuales puede estar unido a un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo condensado o espiro, o a un anillo de heterociclo o heteroarilo condensado;

heterociclo denota un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros no aromático, grupo bicíclico de 7 a 11 miembros, o grupo tricíclico de 10 a 15 miembros, en el que al menos uno de los anillos en cada grupo tiene al menos un átomo de O, S o N;

heteroarilo denota un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros aromático, grupo bicíclico de 9 ó 10 miembros, o grupo tricíclico de 11 a 14 miembros, teniendo cada grupo al menos un átomo de O, S o N en al menos un anillo; y

sustituyentes para un grupo alquilo sustituido, alqueno sustituido o alquino sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alqueno C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, en los que R_a y R_b se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alqueno, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un heterociclo o heteroarilo, y R_c se selecciona de los mismos grupos que R_a y R_b pero no es hidrógeno, y en los que cada grupo R_a y R_b cuando son distintos de hidrógeno, y cada grupo R_c opcionalmente tiene hasta tres sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de R_a, R_b y/o R_c, seleccionándose dicho(s) sustituyente(s) del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₆), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, N(CH₃)₃⁺, SO₂ (alquilo C₁₋₆), C(=O)(alqueno C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alqueno C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alqueno C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxilo, benciloxilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros o un heteroarilo de cinco a seis miembros.

2. Un compuesto dentro del alcance de la realización 1, un enantiómero, un diastereómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en el que:

X es un enlace, alquileo o -N(R₁₄)-;

R₈ es (i) hidrógeno, CF₃ o CH₃; o (ii) R₈ se toma junto con Y para formar oxo.

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en: (i) hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido y cicloalquilo C₃₋₆; o (ii) ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilsulfonilo, naftilo, quinolinilo, pirrolilo, piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, 1,3-dihidroisobenzofurilo y benzofurilo, cada grupo de los cuales está sustituido opcionalmente además en de una hasta el número máximo de posiciones sustituibles con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, CN, NR_dR_e, N-óxido, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, OH, Oalquilo C₁₋₆, OCF₃, CF₃, fenilo, pirrolilo, morfolinilo, -O(fenilo opcionalmente sustituido), o -O(bencilo opcionalmente sustituido); o (iii) R₈ se combina con R₁₀ para formar benzodioxinilo o dioxolanilo; y R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -C(O) alquilo C₁₋₆.

3. Compuestos dentro del alcance de las realizaciones 1-2, un enantiómero, un diastereómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de los mismos, en los que:

X es un enlace, metileno, etileno, butileno, o -N(R₁₄)-;

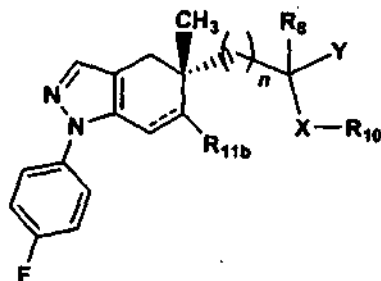
R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, acetilo, alqueno C₂₋₆ y -OC(O)NHalquilo C₁₋₆;

R₁₄ se selecciona de hidrógeno, etilo y -C(O)Me;

R_d y R_e son independientemente (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido; o (ii) R_d se toma junto con R_e para formar un anillo de heteroarilo o heterociclo;

R_f se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo.

4. Compuestos dentro del alcance de las realizaciones 1-3, de fórmula (IV):



IV

o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Compuestos dentro del alcance de las realizaciones 1-4, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X es un enlace;

Y es -Oalquilo C₁₋₆ o -Oalqueno C₂₋₆;

R₈ es hidrógeno;

R₁₀ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido;

R_{11b} es alquilo C₁₋₆; y

n es 1.

6. Compuestos dentro del alcance de las realizaciones 1-4, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X es -NH-;

Y se toma junto con R₈ para formar oxo;

R₁₀ es un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido;

R_{11b} es alquilo C₁₋₆; y

n es 2.

En otra realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles para tratar trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades de colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, diabetes, obesidad y enfermedad neoplásica (especialmente enfermedad inflamatoria e autoinmunitaria), así como otros usos tal como se describen en el presente documento,

que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz (dependiendo del uso) de un compuesto de fórmula (III) de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Todavía en otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III de la invención para su uso para tratar trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades de colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, diabetes, obesidad y enfermedad neoplásica (especialmente enfermedad inflamatoria e autoinmunitaria), es decir una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen cuya transcripción se estimula o reprime mediante receptores glucocorticoides, o una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o NFκB (particularmente AP-1), o una enfermedad asociada con la expresión génica dependiente de AP-1 y/o NFκB (particularmente AP-1), estando asociada la enfermedad con la expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-κB (particularmente AP-1), incluyendo enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios tal como se describe a continuación en el presente documento; preferentemente seleccionándose la enfermedad o el trastorno de rechazo de trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (III) en la fabricación de un fármaco para el tratamiento de rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, xenoinjerto de válvulas cardíacas, enfermedad del suero, y enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o Sjorgen, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano, vitíligo, alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis por contacto, urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias, fiebre del heno, rinitis alérgica y enteropatía sensible al gluten, artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary, restenosis, estenosis y arterosclerosis, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, psoriasis, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis y iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada acompañada de quimioterapia, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, miastenia grave, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La expresión "enfermedad asociada con transactivación de RG," tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de transcripción de un gen cuya transcripción se transactiva mediante un RG. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a: osteoporosis, diabetes, glaucoma, pérdida muscular, hinchamiento facial, cambios de personalidad, hipertensión, obesidad, depresión y SIDA, el estado de cicatrización de heridas, insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria y enfermedad de Addison.

El término "tratar", "que se trata" o "tratamiento" en todas las formas gramaticales, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la prevención, reducción o mejora, alivio parcial o completo o cura de una enfermedad, trastorno o afección, indicando la prevención o el tratamiento de una persona en riesgo de desarrollar una enfermedad, un trastorno o una afección de este tipo.

Las expresiones "receptor glucocorticoide" y "RG," tal como se usa en el presente documento, se refieren o bien a un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares ("RHN") de factores de transcripción que unen glucocorticoides y o bien estimulan o reprimen la transcripción, o bien a RG-beta. Estas expresiones, tal como se usa en el presente documento, se refieren a receptor glucocorticoide de cualquier fuente, incluyendo pero sin limitarse a: receptor glucocorticoide humano tal como se da a conocer en Weinberger, *et al.* Science 228, pág. 640-742 (1985), y en Weinberger, *et al.* Nature, 318, pág. 670-672 (1986); receptor glucocorticoide de rata tal como se da a conocer en Miesfeld, R. Nature, 312, pág. 779-781 (1985); receptor glucocorticoide de ratón tal como se da a conocer en Danielson, M. *et al.* EMBO J., 5, 2513; receptor glucocorticoide de oveja según se da a conocer en Yang, K., *et al.* J. Mol. Endocrinol. 8, pág. 173-180 (1992); receptor glucocorticoide de callitrix según se da a conocer en Brandon, D.D., *et al.* J. Mol. Endocrinol. 7, pág. 89-96 (1991); y RG-beta humano tal como se da a conocer en Hollenberg, SM. *et al.* Nature, 318, pág. 635, 1985, Bamberger, C.M. *et al.* J. Clin Invest. 95, pág. 2435 (1995).

La expresión "enfermedad o trastorno asociados con AP-1 y/o NF-κB" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen bajo el control regulador de AP-1 y/o NF-

kB. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios; trastornos de cáncer y tumorales, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia; e infecciones fúngicas tales como micosis fungoide.

5 La expresión “enfermedades o trastornos asociados inflamatorios o inmunitarios” se usa en el presente documento para englobar cualquier afección, enfermedad o trastorno que tiene un componente inflamatorio o inmunitario, incluyendo, pero sin limitarse a, cada una de las siguientes afecciones: rechazo de trasplante (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células insulares), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel (tales como los empleados en el tratamiento de quemaduras), xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero, y enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal (tale como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma gangrenoso, lupus (lupus eritematoso sistémico), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o Sjorgen (ojos/boca secos), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano, vitiligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediada por células T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis por contacto (incluyendo aquella debido a hiedra venenosa), urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); enfermedades inflamatorias tales como artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y o uno proliferativo tales como restenosis, estenosis y arterosclerosis. Las enfermedades o trastornos asociados inflamatorios o inmunitarios también incluyen, pero no se limitan a: trastornos endocrinos, trastornos reumáticos, enfermedades de colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada acompañada de quimioterapia, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplante de órgano sólido, septicemia. Los tratamientos preferidos incluyen tratamiento de rechazo de trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica. En una realización particular, la enfermedad o el trastorno pueden seleccionarse de rechazo de trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriática esclerosis múltiple, diabetes tipo I, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus sistémico eritematoso, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

45 Otros agentes terapéuticos, tales como aquéllos descritos a continuación en el presente documento, pueden emplearse con los compuestos de la invención. Tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con o tras la administración de los compuesto(s) de la presente invención.

Además se da a conocer en el presente documento una combinación farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (III) y un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico, un agente anti-hiperproliferación vascular, un agente antidepresivo, un agente hipolipidémico, un agente modulador lipídico, un agente antidiabético, un agente anti-obesidad, un agente antihipertensivo, un inhibidor de la agregación plaquetaria y/o un agente anti-artrosis, siendo el agente antidiabético 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de la glucosidasa, un agonista de PPAR γ , un agonista doble de PPAR α/γ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor de α P2, un sensibilizador de insulina, un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, siendo el agente anti-obesidad un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de la serotonina (y dopamina), un agonista de receptor tiroideo, un inhibidor de α P2 y/o un agente anoréctico, siendo el agente hipolipidémico un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado de ácido fibrico, un regulador por incremento de la actividad de receptor de LDL, un inhibidor de la lipoxigenasa, o un inhibidor de ACAT, siendo el agente antihipertensivo un inhibidor de ACE, antagonista de receptor de angiotensina II, inhibidor de NEP/ACE, bloqueador de canales de calcio y/o bloqueador β -adrenérgico.

El agente antidiabético puede ser 1, 2, 3 o más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-

HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A, y el agente anti-obesidad puede ser orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axocina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y/o mazindol, y el agente hipolipidémico puede ser pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427, y el agente antihipertensivo puede ser un inhibidor de ACE que es captoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, quinaprilo, benazeprilo, fentiaprilo, ramiprilo o moexiprilo; y un inhibidor de NEP/ACE que puede ser omapatrilato, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilato) o CGS 30440; y un antagonista de receptor de angiotensina II que puede ser irbesartán, losartán o valsartán; besilato de amlodipino, prazosina HCl, verapamilo, nifedipino, nadolol, propranolol, carvedilol o clonidina HCl, y el inhibidor de la agregación plaquetaria puede ser aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetrobán; y el inmunosupresor puede ser una ciclosporina, micofenolato, interferón-beta, desoxispergolina, FK-506 o Ant.-IL-2; y el agente anticancerígeno puede ser azatiprina, 5-fluorouracel, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa o carboplatino; y el agente antiviral puede ser abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancocina o vidarabina; y el fármaco antiinflamatorio puede ser ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, prednisona, dexametasona, hidrocortisona o diacetato de triamcinolona.

En una realización particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos a modo de ejemplo mencionados anteriormente independientemente de su etiología, por ejemplo, para el tratamiento de rechazo de trasplante, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones virales.

20 Procedimientos de síntesis

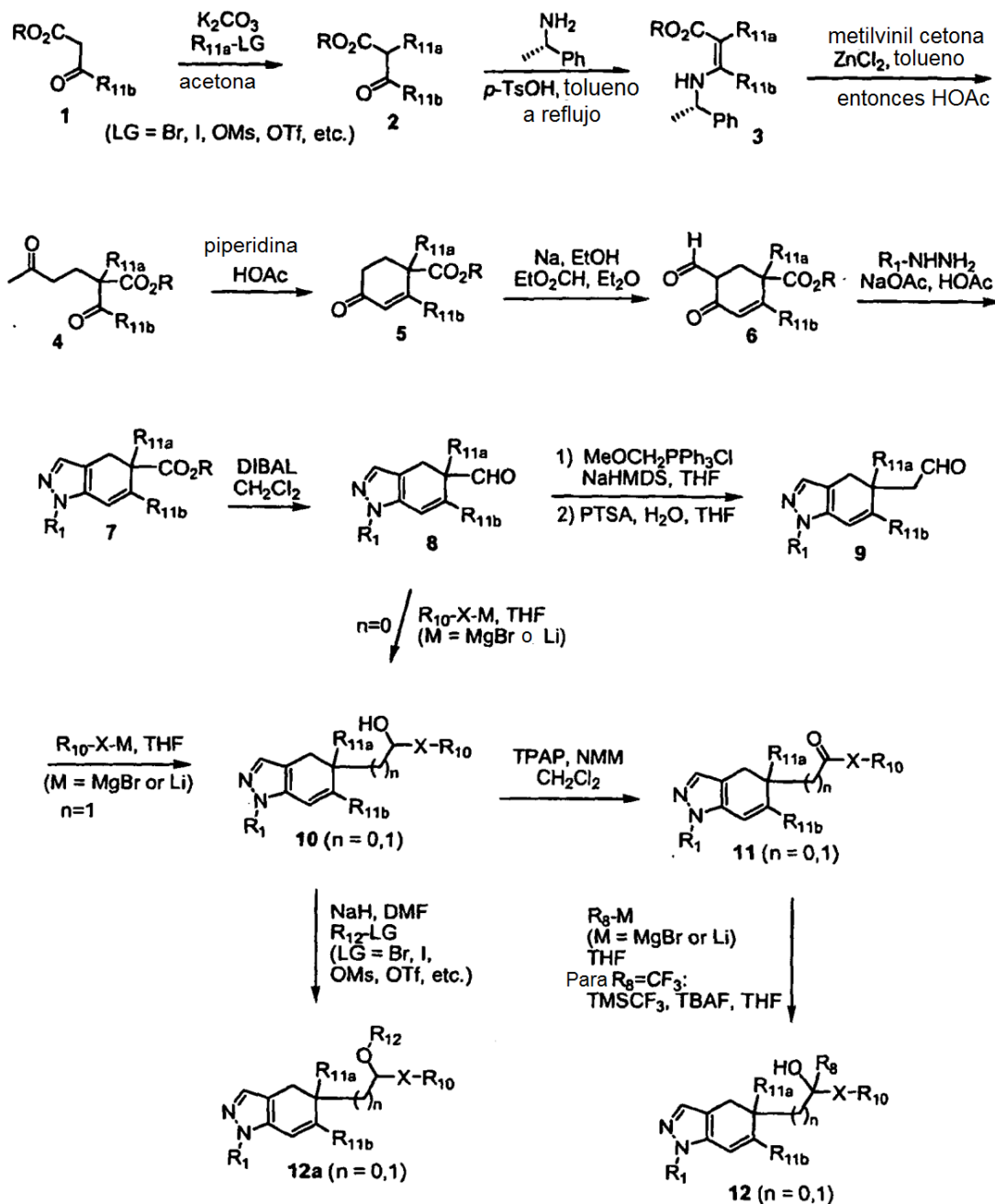
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante muchos procedimientos disponibles para los expertos en la técnica de química orgánica. A continuación se describen esquemas de síntesis generales, según la presente invención, para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar un experto en la técnica para preparar los compuestos dados a conocer en el presente documento. Diferentes procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas en la síntesis pueden realizarse en una secuencia alterna con el fin de proporcionar el compuesto o los compuestos deseados. Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante procedimientos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de preparaciones y ejemplos expuesta a continuación en el presente documento.

El esquema 1 esquematiza una síntesis general para una serie de 4,5-dihidroindazoles. Muchos de los β -cetoésteres de partida **1** están disponibles comercialmente. Otros se preparan siguiendo procedimientos bien conocidos en la bibliografía, tales como la reacción de cloruros de ácido (R_{11a} -COCl) con metilmalonato de potasio (Clay *et al.* Synthesis 1993, 290).

La alquilación de **1** puede efectuarse con bases blandas tales como carbonato de potasio. Una amplia variedad de reactivos de alquilación (R_{11a} -LG, en el que R_{11a} es CH_3) puede usarse para esta reacción. El grupo saliente (LG) puede ser un halógeno o sulfonato. Tras la condensación de malonatos **2** con (S)-alfa-metilbencilamina, la reacción de Michael estereoselectiva de compuestos intermedios de enamina **3** con metilvinil cetona puede llevarse a cabo en condiciones notificadas por Nour *et al.* (Nour *et al.* Tetrahedron Asymmetry 2001, 12, 765). Tras la hidrólisis de la amina quiral pueden obtenerse dicetonas **4** auxiliares en forma enantioméricamente enriquecida. El opuesto de **4** puede sintetizarse a partir de **2** usando el otro enantiómero de α -metilbencilamina. Las síntesis alternativa de dicetonas **4** incluyen la reacción de Michael enantioselectiva para dar metilvinil cetona con un catalizador de paladio (Hamashima *et al.* J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11240), complejo La-Na-BINOL (Sasai *et al.* Tetrahedron Lett. 1996, 37, 5561) y catalizador de cobre (Christoffers *et al.* Chem. Eur. J. 2001, 7, 1014). Las dicetonas **4** también pueden sintetizarse en forma racémica a partir de **2** y metilvinil cetona en presencia de cantidad catalítica de bases, tales como hidruro de sodio (Begue *et al.* Synth. Commun. 1992, 22, 573), o ácidos de Lewis, tales como trifluorometansulfonato de iterbio (III) (Keller *et al.* Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1879). La resolución de **4** o compuestos intermedios posteriores puede llevarse a cabo usando una variedad de columnas de HPLC quirales.

La condensación aldólica intramolecular de **4**, en presencia de piperidina y ácidos acético proporciona ésteres de Hagemann **5**, que, a su vez, pueden convertirse en ceto-aldehídos **6** con formiato de etilo, sodio en etanol y éter. El tratamiento de **6** con hidrazinas (R_1 -NHNH₂), acetato de sodio y ácido acético proporcionaría compuestos intermedios de 4,5-dihidroindazol **7**, que entonces pueden reducirse para dar aldehídos **8** con hidruro de diisobutilaluminio. La reacción de **8** con reactivos de órgano-litio o magnesio (R_{10} -X-M) proporcionaría los correspondientes alcoholes **10** ($n=0$). Como alternativa, **8** puede alargarse para dar aldehídos **9** por medio de la reacción con (metoximetil)trifenilfosforano seguido de hidrólisis ácida. Los aldehídos **9** pueden reaccionar con R_{10} -X-M para proporcionar **10** ($n=1$). Los alcoholes **10** pueden oxidarse entonces para dar cetonas **11** en condiciones de oxidación, tales como perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) o peryodinano de Dess-Martin. Pueden obtenerse alcoholes terciarios **12** a partir de **11** usando reactivos de órgano-litio o magnesio (R_8 -M). Pueden prepararse compuestos análogos de **12**, en los que R_8 es grupo trifluorometilo, con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio. Los alcoholes **10** también pueden convertirse en una variedad de éteres (**12a**) con reactivos de alquilación (R_{12} -LG) en condiciones básicas tales como hidruro de sodio en N,N-dimetilformamida.

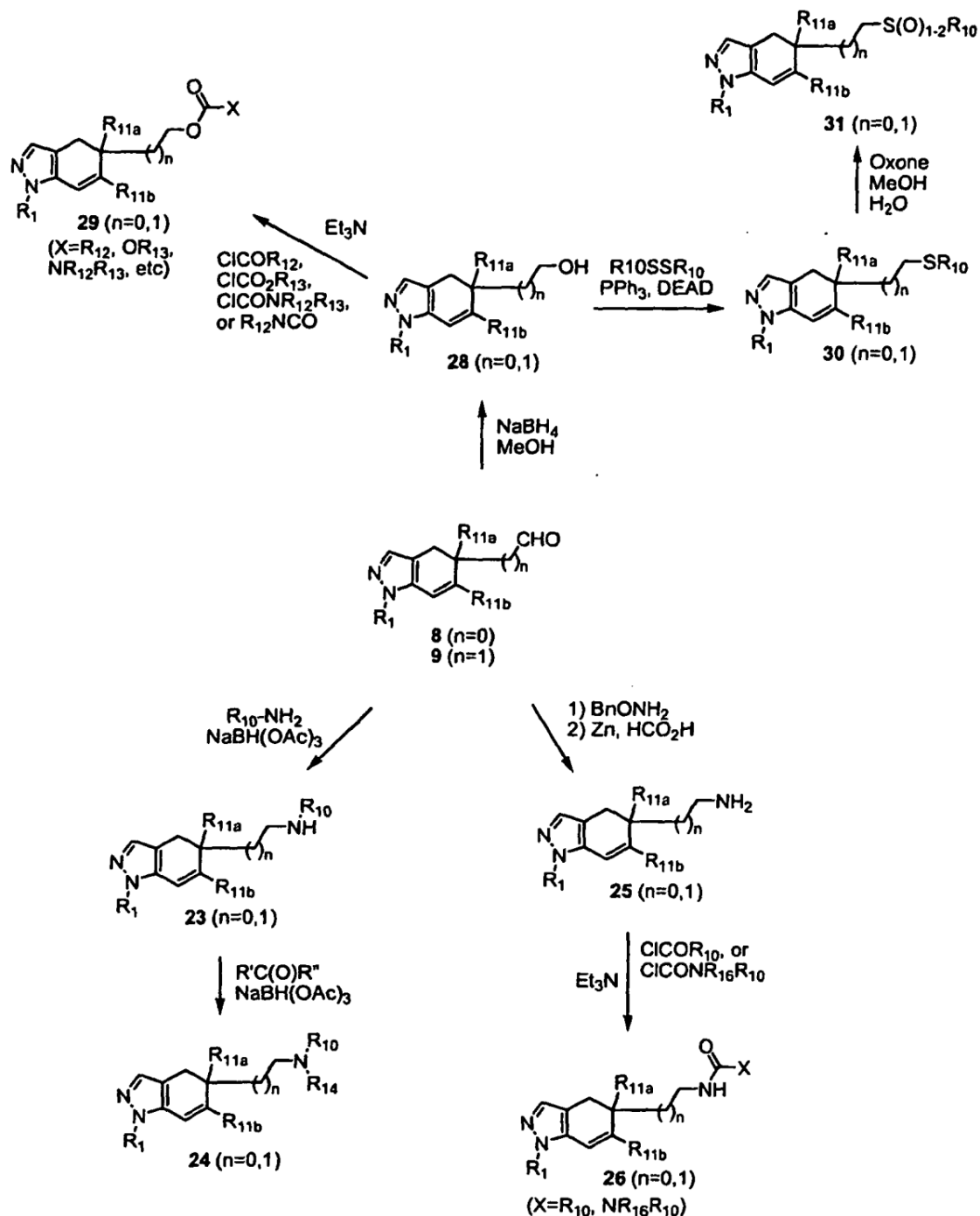
Esquema 1



Los aldehídos **8** y **9** del esquema 1 puede ser compuestos intermedios útiles para la diversificación.

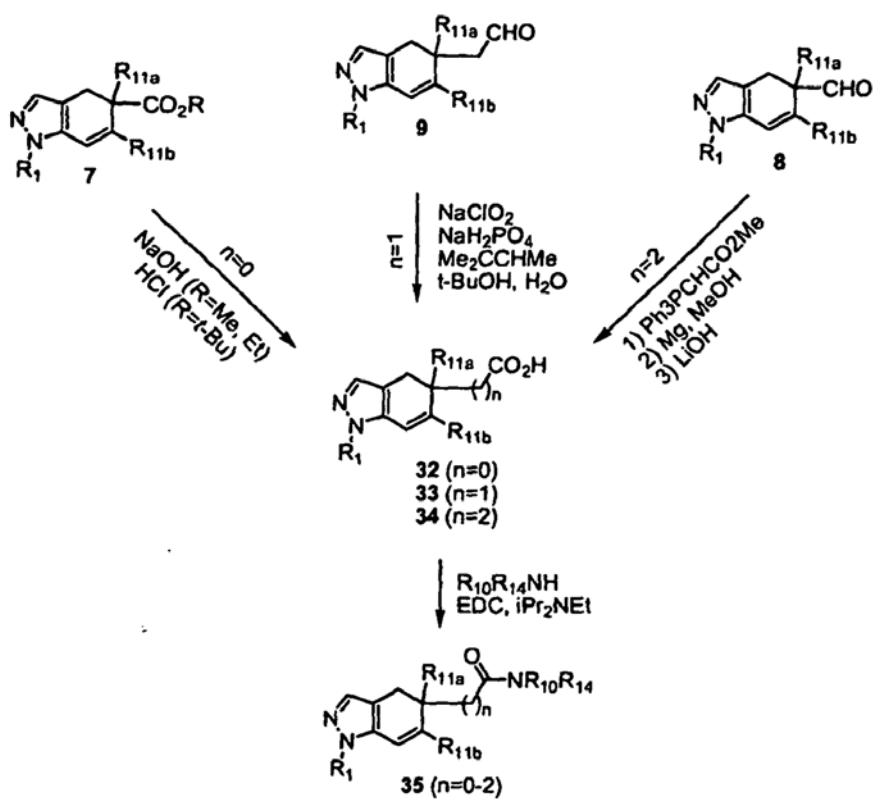
- Pueden hacerse reaccionar en condiciones de Horner-Emmons o Wittig para proporcionar olefinas **22** (esquema 3).
 5 Pueden hacerse reaccionar con aminas ($\text{R}_{10}\text{-NH}_2$) en condiciones reductoras tales como triacetoxiborohidruro de sodio para dar aminas secundarias **23**, que pueden derivatizarse además en aminas terciarias **24** en condiciones similares. Como alternativa, pueden convertirse en aminas primarias **25** mediante la reacción con O-bencilhidroxilamina (NH_2OBn) para formar oximas y la reducción usando condiciones tales como zinc en ácido fórmico a temperatura elevada. Estas aminas primarias pueden convertirse en amidas (**26**) mediante la reacción con cloruros de ácido. Además, los aldehídos **8** y **9** pueden reducirse con borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de aluminio y litio para dar alcoholes **28**, otro compuesto intermedio útil para la diversificación. Por ejemplo, **28** pueden reaccionar con cloruros de ácido, cloroformatos, cloruro de carbamóilo e isocianatos para proporcionar ésteres, carbonatos y carbamatos (**29**). **28** pueden reaccionar también con disulfuro ($\text{R}_{10}\text{SSR}_{10}$) en condiciones de Mitsunobu para dar sulfuros **30**, que pueden oxidarse para dar sulfóxidos y sulfonas **31** usando oxone o ácido meta-cloroperbenzoico.

Esquema 3



Una serie de derivados de amida 35 puede prepararse siguiendo una secuencia esquematizada en el esquema 4. Los ésteres 7 pueden convertirse en ácidos 32 usando condiciones de saponificación tales como hidróxido de sodio en metanol y agua (para ésteres de metilo o etilo) o condiciones ácidas tales como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético (para ésteres de t-butilo). La oxidación de aldehídos 9 en condiciones de clorito de sodio de Sharpless dará ácidos 33. Para la preparación de ácidos 34, pueden tratarse los aldehídos 8 con iluro de Wittig estabilizado (Ph₃PCHCO₂Me). Los enoatos resultantes pueden reducirse selectivamente con magnesio en metanol (Hudlicky *et al.* Tetrahedron Lett. 1987, 28, 5287). La hidrólisis posterior con hidróxido de litio puede proporcionar los ácidos 34 deseados. Los ácidos 32-34 pueden acoplarse con una variedad de aminas en condiciones de acoplamiento habituales, tales como condiciones EDC, DCC o BOP, para dar amidas 35.

Esquema 4



Definición de términos y expresiones

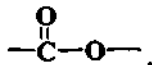
5 Las siguientes son definiciones de términos y expresiones usados en esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada a un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término por toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

10 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los más preferidos son grupos alquilo inferiores, es decir, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando los números aparecen en un subíndice tras el símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con de uno a seis átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-butilo, n-pentilo, etcétera. El subíndice "0" se refiere a un enlace. Por tanto, el término hidroxi-alquilo (C₀₋₂) o hidroxialquilo (C₀₋₂) incluye hidroxilo, hidroximetilo e hidroxietilo.

15 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente que tiene uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (*por ejemplo*, trifluorometilo), alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilen C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, seleccionándose R_a y R_b de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un heterociclo o heteroarilo, y R_c se selecciona de los mismos grupos que R_a y R_b pero no es hidrógeno. Cada grupo R_a y R_b cuando son distintos de hidrógeno, y cada grupo R_c opcionalmente tiene hasta tres sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de R_a, R_b, y/o R_c, seleccionándose dicho(s) sustituyente(s) del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alquenoilo (C₂₋₆), hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₆), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, N(CH₃)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₆), C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquilen C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxilo, benciloxilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros. Cuando un alquilo sustituido está sustituido con un grupo arilo, heterociclo, cicloalquilo, o heteroarilo, dichos sistemas en anillo son tal como se definen a continuación y por tanto pueden tener cero, uno, dos o tres sustituyentes, también tal como se

define a continuación.

Un experto en el campo entenderá que cuando la designación "CO₂" se usa en el presente documento, ésta pretende referirse al grupo



5 Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que el alquilo sustituido contendrá. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido tal como se definió anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por tanto, el término aril-alquilo (C₀₋₄) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente unido a otro grupo, es decir, aril-alquilo (C₀).

10 El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los más preferidos son grupos alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace.

15 El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los más preferidos son grupos alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace.

20 El término "alquileo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, *por ejemplo*, {-CH₂-}_n, en el que n es de 1 a 12, preferentemente 1-6. Los más preferidos son grupos alquileo inferiores, es decir, grupos alquileo de 1 a 4 átomos de carbono. Los términos "alquenileo" y "alquinileo" se refieren a radicales bivalentes de grupos alquenilo y alquinilo, respectivamente, tal como se definió anteriormente.

Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquileo, alquenileo o alquinileo sustituido, estos grupos están sustituidos con de uno a tres sustituyentes tal como se definió anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

25 El término "heteroalquileo" se usa en el presente documento para referirse a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada bivalentes saturados e insaturados que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, en los que uno o dos átomos de carbono en la cadena lineal están sustituidos por heteroátomo(s) seleccionado(s) de -O-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, NH-, y -NHSO₂-. Por tanto, el término "heteroalquileo" incluye grupos bivalentes alcoxilo, tioalquilo y aminoalquilo, tal como se definen a continuación, así como grupos alquileo y alquenileo que tienen una combinación de heteroátomos en la cadena de alquilo. Como ejemplo, un
30 "heteroalquileo" en el presente documento puede comprender grupos tales como -S-(CH₂)₁₋₅NH-CH₂-, -O-(CH₂)₁₋₅S(=O)-CH₂-, NHSO₂-CH₂-, -CH₂-NH-, etcétera. Preferentemente, un heteroalquileo no tiene dos átomos adyacentes simultáneamente seleccionados de -O-y -S-. Cuando se usa un subíndice con el término heteroalquileo, *por ejemplo*, como en heteroalquileo C₂₋₃, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono en el grupo además de los heteroátomos. Por tanto, por ejemplo, un heteroalquileo C₁₋₂ puede incluir grupos tales
35 como NH-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -O-CH₂-NH-CH₂-, CH₂-O-CH₂ etcétera.

La expresión "heteroalquileo sustituido" se refiere a un grupo heteroalquileo tal como se definió anteriormente en el que al menos uno de los átomos de nitrógeno o carbono en la cadena de heteroalquileo está unido a (o sustituido con) un grupo distinto de hidrógeno. Los átomos de carbono en la cadena de heteroalquileo pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado de los enumerados anteriormente para grupos alquilo sustituidos, o con un grupo alquilo adicional o grupo alquilo sustituido. Los átomos de nitrógeno de la cadena de heteroalquileo pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano o A₁-Q-A₂-R_h, en el que A₁ es un enlace, alquileo C₁₋₂ o alquenileo C₂₋₃; es un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR_d-, -C(=S)NR_d-, -SO₂-, -SO₂NR_d-, -CO₂-, o -NR_dCO₂-; A₂ es un enlace, alquileo C₁₋₃, alquenileo C₂₋₃ -alquilen C₁₋₄-NR_d-, -alquilen C₁₋₄-NR_dC(=O)-, -alquilen C₁₋₄-S-, -alquilen C₁₋₄-SO₂-, o -alquilen C₁₋₄-O-, en los que dichos grupos alquileo A₂ son de cadena ramificada o
40 lineal y están opcionalmente sustituidos tal como se define en el presente documento por alquileo sustituido; R_h es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo, o cicloalquilo; y R_d se selecciona de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido, tal como se define en el presente documento, siempre que, sin embargo, para un heteroalquileo sustituido R_h no sea hidrógeno cuando A₁, Q y A₂ son cada uno enlaces. Cuando R_h es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclo, estos anillos están, a su vez, opcionalmente sustituidos
50 con de uno a tres grupos tal como se definen a continuación en las definiciones de estos términos.

El término "alcoxilo" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido tal como se definió anteriormente que tiene uno o dos átomos de oxígeno (-O-) en la cadena de alquilo. Por ejemplo, el término "alcoxilo" incluye los grupos -O-alquilo C₁₋₁₂-, -(alquilen C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆-, -(alquilen C₁₋₄-O-alquilen C₁₋₄)-O-alquilo C₁₋₄-, etcétera.

El término "tioalquilo" o "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido tal como se define que tiene uno o

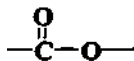
dos átomos de azufre en la cadena de alquilo. Por ejemplo, el término "tioalquilo" o "alquilitio" incluye los grupos -S-alquilo C₁₋₁₂, -(S-alquilen C₁₋₆)-S-alquilo C₁₋₆, etcétera.

Los términos "aminoalquilo" o "alquilamino" se refieren a un grupo alquilo o alquilo sustituido tal como se definió anteriormente que tiene uno o dos átomos de nitrógeno (-NR-) en la cadena de alquilo. Por ejemplo, el término "aminoalquilo" incluye los grupos -NR-alquilo C₁₋₁₂, -NR-alquilen C₁₋₆-NR-alquilo C₁₋₆, etc. (siendo R preferentemente hidrógeno pero puede incluir alquilo o alquilo sustituido tal como se definió anteriormente). Cuando se usa un subíndice con referencia a un alcoxilo, tioalquilo o aminoalquilo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener además de los heteroátomos. Por tanto, por ejemplo, aminoalquilo C₁₋₂ monovalente incluye los grupos -CH₂-NH₂, -NH-CH₃, -(CH₂)₂-NH₂, -NH-CH₂-CH₃, -CH₂-NH₂-CH₃ y -N-(CH₃)₂. Un aminoalquilo inferior comprende un aminoalquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. "Amino" se refiere al grupo NH₂. Los grupos alcoxilo, tioalquilo o aminoalquilo pueden ser monovalentes o bivalentes. Por "monovalente" se quiere decir que el grupo tiene una valencia (es decir, capacidad para combinar con otro grupo) de uno y por "bivalente" se quiere decir que el grupo tiene una valencia de dos. Por tanto, por ejemplo, un alcoxilo monovalente incluye grupos tales como -O-alquilo C₁₋₁₂, -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₄-O-alquilen C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, mientras que un alcoxilo bivalente incluye grupos tales como -O-alquilen C₁₋₁₂, -alquilen C₁₋₆-O-alquilen C₁₋₆, -alquilen C₁₋₄-O-alquilen C₁₋₄-O-alquilen C₁₋₄, etcétera. Cuando se especifica un grupo bivalente, la unión puede ocurrir en cualquier extremo del grupo bivalente. Por ejemplo grupos bivalentes tales como -Oalquilen-, -N(R₁₄)-C(O)-, -N(R₁₄)-C(O)O- y -NR₁₅C(O)NR₁₆, también pretenden incluir -alquilenO-, -C(O)-N(R₁₄)-, -OC(O)N(R₁₄)-, y -NR₁₆C(O)NR₁₅-. Por consiguiente un compuesto que tiene un grupo bivalente asimétrico indica dos compuestos que tienen unión diferente.

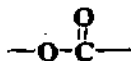
Debe entenderse que las selecciones para alcoxilo, tioalquilo y aminoalquilo se realizarán por un experto en el campo para proporcionar compuestos estables.

El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical orgánico, más particularmente, el grupo C(=O)R_e, así como los grupos bivalentes -C(=O)-o -C(=O)R_e-, que están unidos a radicales orgánicos o el anillo A en compuestos de fórmula (I). El grupo R_e puede seleccionarse de alquilo, alqueno, alquino, aminoalquilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, o alquino sustituido, tal como se define en el presente documento, o cuando sea apropiado, el correspondiente grupo bivalente, *por ejemplo*, alquilen, alquilenileno, etc. Por consiguiente, en compuestos de fórmula (III), los grupos -C(=O)R_e- o -R_eC(=O)-, en los que en este caso, el grupo R_e se seleccionará de grupos bivalentes, *por ejemplo*, alquilen, alquilenileno, alquinenileno, aminoalquilo bivalente, alquilen sustituido, alquilenileno sustituido o alquinenileno sustituido.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo carboxi



o



) unido a un radical orgánico (CO₂R_e), así como los grupos bivalentes -CO₂-, -CO₂R_e- que están unidos a radicales orgánicos en compuestos de fórmula (III), en los que R_e es tal como se definió anteriormente para acilo. El radical orgánico al que está unido el grupo carboxilo puede ser monovalente (*por ejemplo*, -CO₂-alquilo o -OC(=O)alquilo), o bivalente (*por ejemplo*, -CO₂-alquilen, -OC(=O)alquilen, etc.) Por consiguiente, en compuestos de fórmula (I), cuando se dice que G puede ser "alcoxycarbonilo", esto pretende englobar una selección para G de -CO₂- y también los grupos -CO₂R_e- o -R_eCO₂-, en los que en este caso, el grupo R_e se seleccionará de grupos bivalentes, *por ejemplo*, alquilen, alquilenileno, alquinenileno, aminoalquilo bivalente, alquilen sustituido, alquilenileno sustituido o alquinenileno sustituido.

El término "amida" o "amidilo" se refiere al grupo C(=O)NR_aR_b, en el que los grupos R_a y R_b se definen tal como se enumeraron anteriormente en la definición para grupos alquilo sustituidos.

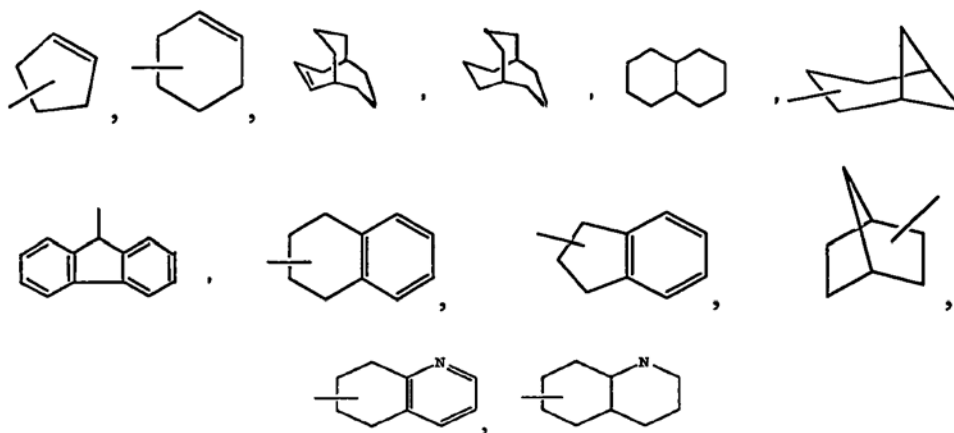
El término "sulfonilo" se refiere a un grupo sulfóxido unido a un radical orgánico en compuestos de fórmula (III), más particularmente, el grupo monovalente S(O)₁₋₂-R_e, o el grupo bivalente -S(O)₁₋₂- unido a radicales orgánicos en compuestos de fórmula (III).

El término "sulfonamidilo" se refiere al grupo -S(O)₂NR_aR_b, en el que R_a y R_b son tal como se definieron anteriormente para grupos alquilo sustituidos. Adicionalmente, el grupo sulfonamidilo puede ser bivalente, caso en el que uno de los grupos R_a y R_b será un enlace.

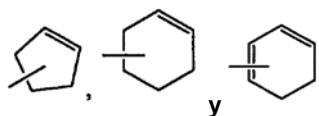
El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo completamente saturados y parcialmente insaturados de

3 a 9, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye tales anillos que tienen cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilen C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, siendo R_a, R_b y R_c tal como se definieron anteriormente para grupos alquilo sustituidos, y también a su vez están opcionalmente sustituidos tal como se menciona anteriormente en la definición para grupos alquilo sustituido. El término "cicloalquilo" también incluye tales anillos que tienen un segundo anillo fusionado a los mismos (*por ejemplo*, incluyendo anillos benzo, de heterociclo o heteroarilo) o que tienen un puente carbono-carbono de 3 a 4 átomos de carbono. Cuando un cicloalquilo está sustituido con un anillo adicional (o tiene un segundo anillo condensado al mismo), dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos de alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH(alquilo) y/o C(=O)(alquilen C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂.

Por consiguiente, en compuestos de fórmula (III), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillo,



20 y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del (de los) anillo(s). Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,



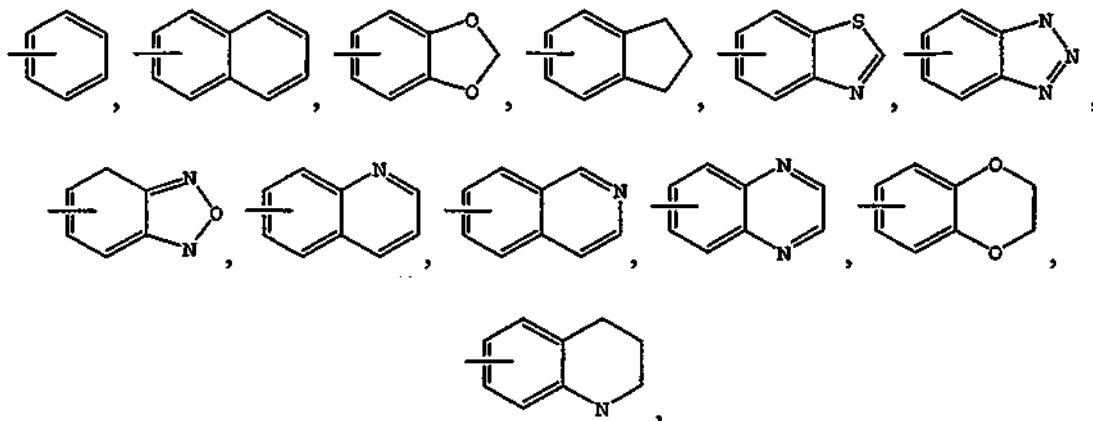
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

25 El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono, bi y trifluorometilo.

El término "haloalcoxilo" significa un grupo alcoxilo que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalkoxilo" incluye OCF₃.

30 El término "arilo" se refiere a fenilo, bifenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El término "arilo" incluye tales anillos que tienen cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilen C₁₋₄)CO₂R_b, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, siendo R_a, R_b y R_c tal como se definieron anteriormente para grupos alquilo sustituidos, y también a su vez están opcionalmente sustituidos tal como se mencionó anteriormente. Adicionalmente, dos sustituyentes unidos a un grupo arilo, particularmente un grupo fenilo, pueden unirse para formar un anillo adicional tal como un anillo condensado o espiro, *por ejemplo*, ciclopentilo o ciclohexilo, o heterociclo o heteroarilo condensado. Cuando un arilo está sustituido con un anillo adicional (o tiene un segundo anillo condensado al mismo), dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos de alquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH(alquilo), y/o C(=O)(alquilen C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂.

Por tanto, ejemplos de grupos arilo incluyen:



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros sustituidos y no sustituidos no aromáticos, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N). Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterociclo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El anillo de heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a , SR_a , (=S), $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquilo})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(\text{alquilen } C_{1-4})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(\text{alquilen } C_{1-4})NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(\text{alquilen } C_{1-4})CO_2R_b$, =N-OH, N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son tal como se definieron anteriormente para grupos alquilo sustituido, y también a su vez están opcionalmente sustituidos tal como se mencionó anteriormente. Cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno o dos de alquilo (C_{1-4}), alqueno (C_{2-4}), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , O(alquilo C_{1-4}), OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $CO_2HCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(C\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $N(C\text{-alquilo } C_{1-4})_3^+$, $SO_2(C\text{-alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)(C\text{-alquilen } C_{1-4})NH_2$, $C(=O)(C\text{-alquilen } C_{1-4})NH(\text{alquilo})$ y/o $C(=O)(\text{alquilen } C_{1-4})N(C\text{-alquilo } C_{1-4})_2$.

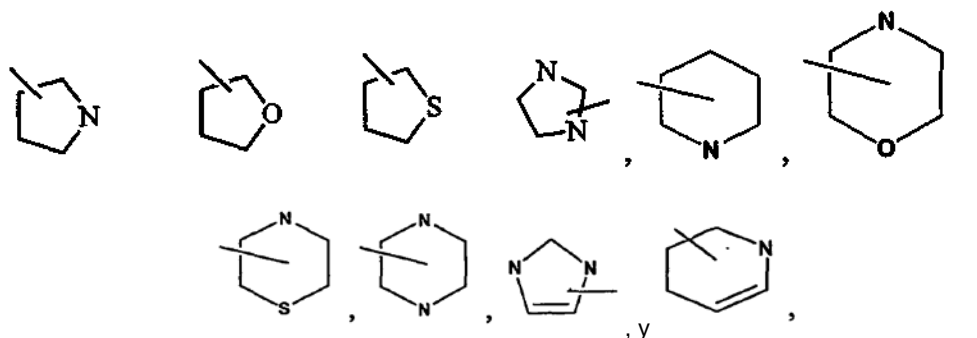
20

25

Los grupos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiiazolidino, isotiazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidono, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos incluyen quinuclidino.

30

Los grupos heterociclo preferidos en compuestos de fórmula (I) incluyen



que opcionalmente pueden estar sustituidos.

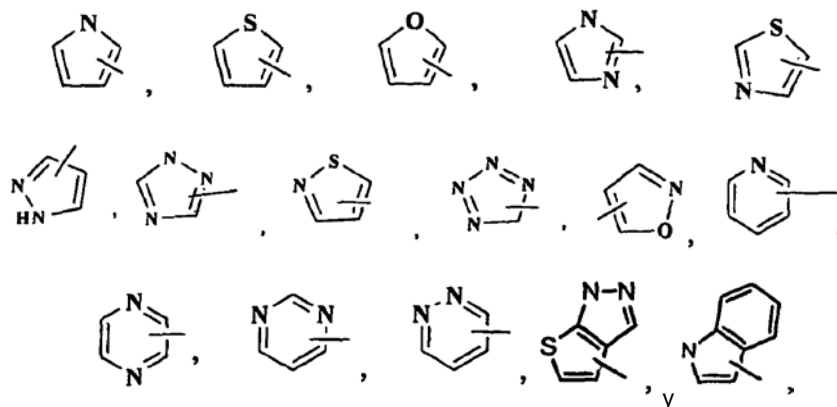
El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros aromáticos sustituidos y no sustituidos que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo de heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitró, ciano, OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(C-alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilen C₁₋₄)CO₂R_b, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, siendo R_a, R_b y R_c tal como se definieron anteriormente para grupos alquilo sustituidos, y también a su vez están opcionalmente sustituidos tal como se mencionó anteriormente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos de alquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), halógeno, hidroxilo, ciano, nitró, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH(alquilo) y/o C(=O)(alquilen C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂.

Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En compuestos de fórmula (III), los grupos heteroarilo preferidos incluyen



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

El número de registro CAS se refiere al número identificador único asignado a compuestos químicos por la Chemical Abstracts Service, una división de la American Chemical Society.

A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (*por ejemplo*, fenilo), cicloalquilo (*por ejemplo*, ciclohexilo), heterociclo (*por ejemplo*, pirrolidinilo) o heteroarilo (*por ejemplo*, imidazolilo), a menos que indique específicamente lo contrario la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "carbocíclico" significa un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por tanto, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico

puede estar sustituido en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan de los mencionados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

El término "opcionalmente sustituido" pretende incluir grupos tanto no sustituidos como sustituidos.

5 Cuando se usa el término "insaturado" en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.

Por toda la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para fabricar compuestos farmacéuticamente aceptables.

10 El término tautómero se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos que pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y por consiguiente los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas están reordenados. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

15 Los términos "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptable se refieren a sales básicas formadas con bases inorgánicas y orgánicas. Tales sales incluyen sales de amonio; sales de metal alcalino, tales como sales de litio, sodio y potasio (que se prefieren); sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de tipo amina (por ejemplo, sal de diciclohexilamina, sales de benzatina, N-metil-D-glucamina e hidrabamina); y sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares; y zwitteriones, las denominadas "sales internas". Se prefieren sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptable, aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, para aislar o purificar el producto.

20 El término "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables también incluye sales de adición de ácido. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrácido tal como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácidos ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como alquilo (C₁-C₄) o ácidos arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo mediante halógeno, por ejemplo ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico.

30 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención están contemplados, o bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo uno cualquiera o los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de los mismos. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos pueden separarse mediante procedimientos convencionales por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccional.

35 Los compuestos inventivos pueden estar en forma libre o solvato (por ejemplo hidrato).

COMBINACIONES

40 Si se desea, los compuestos de estructura (III) pueden usarse en combinación con uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos tales como inmunosupresores, agentes anticancerígenos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos, agentes anti-hiperproliferación vascular, agentes anti-depresivos, agentes hipolipidémicos o agentes moduladores lipídicos, agentes antidiabéticos, agentes anti-obesidad, agentes antihipertensivos, inhibidores de la agregación plaquetaria, y/o agentes anti-osteoporosis, que pueden administrarse oralmente en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o mediante inyección.

Los inmunosupresores que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen ciclosporinas, por ejemplo ciclosporina A, micofenolato, interferón-beta, desoxispergolina, FK-506 o Ant.-IL-2.

50 Los agentes anticancerígenos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen azatiprina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, carboplatino y similares.

Los agentes anti-virales que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancocina, vidarabina y similares.

Los agentes antiinflamatorios que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de fórmula (III)

de la invención incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, inhibidores de cox-2 tales como celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, esteroides tales como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triamcinolona, compuestos de oro, tales como tiomalato sódico de oro, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble TNF y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos, infliximab (Remicade® Centocor, Inc.). CTLA-4Ig, LEA29Y, anticuerpos tales como anti-ICAM-3, anti-receptor IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y CD154 (a.k.a. "gp39"), tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o CD154, proteínas de fusión tales como etanercept, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y/o CD154gp39 (por ejemplo CD40lg y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de función NF-kappa B, tal como desoxispergualina (DSG).

Los agentes antifúngicos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen fluconazol, miconazol, anfotericina B y similares.

Los antibióticos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen penicilina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, vancomicina, minociclina, clindamicina o cefalexina.

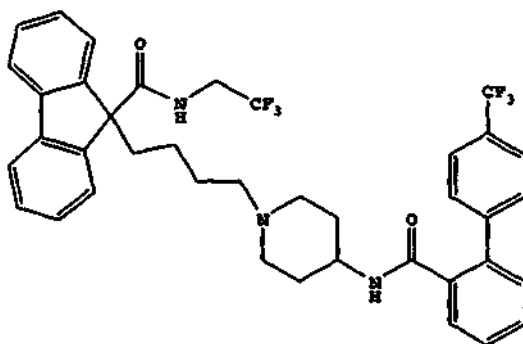
Los agentes anti-hiperproliferación vascular que pueden emplearse opcionalmente con compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf).

El agente hipolipidémico o agente reductor de lípidos o agentes moduladores lipídicos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula (III) de la invención pueden incluir 1,2,3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados de ácido fibríco, inhibidores de ACAT, inhibidores de la lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de ácido biliar/Na⁺ ileal, reguladores por incremento de la actividad de receptor de LDL, secuestradores de ácido biliar y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los inhibidores de MTP empleados en el presente documento incluyen inhibidores de MTP dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.595.872, patente estadounidense n.º 5.739.135, patente estadounidense n.º 5.712.279, patente estadounidense n.º 5.760.246, patente estadounidense n.º 5.827.875, patente estadounidense n.º 5.885.983 y solicitud estadounidense n.º de serie 09/175,180 presentada el 20 de octubre de 1998, ahora patente estadounidense n.º 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos dados a conocer en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Los inhibidores de MTP más preferidos que van a emplearse según la presente invención incluyen inhibidores de MTP preferidos tal como se exponen en las patentes estadounidenses n.ºs 5.739.135 y 5.712.279, y patente estadounidense n.º 5.760.246.

El inhibidor de MTP más preferido es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren-9-carboxamida



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a, mevastatina y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, dada a conocer en la patente estadounidense n.º 5.354.772, cerivastatina dada a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina dada a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, itavastatina (nisvastatin

de Nissan/Sankyo (NK-104)) dada a conocer en la patente estadounidense n.º 5.011.930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) dada a conocer en la patente estadounidense n.º 5.260.440, y compuestos de estatinas relacionados dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona tal como se dan a conocer en solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)-alquil]piran-2-onas y derivados de los mismos tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentandioico 3-sustituido), análogos de imidazol de mevalonolactona tal como se dan a conocer en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propanfosfónico tal como se dan a conocer en la patente francesa n.º 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituídos tal como se dan a conocer en solicitud de patente europea n.º 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.686.237, octahidronaftalenos tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.499.289, análogos cetona de mevinolina (lovastatina) tal como se dan a conocer en la solicitud de patente europea n.º 0.142.146 A2, y derivados de quinolina y piridina dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.506.219 y 5.691.322.

Además se dan a conocer en el documento GB 2205837 compuestos de ácido fosfínico útiles para inhibir la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en el presente documento.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.712.396, los dados a conocer por Biller *et al*, J. Med. Chem., vol. 31, n.º 10, págs. 1869-1871 (1988), incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoide así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos de terpenoides dados a conocer por P. Ortiz de Montellano *et al*, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo de difosfato de farnesilo A y análogos de pirofosfato de preescualeno (PSQ-PP) tal como se dan a conocer por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976), fosfinilfosfonatos notificados por McClard, R.W. *et al*, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987), y ciclopropanos notificados por Capson, T.L., PhD dissertation, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, índice, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, resumen (junio, 1987).

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido fibríco, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozil, secuestradores de ácido biliar tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituida), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, cianamida americana CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituídos), ácido nicotínico (niacins), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(di-alilmetilamina) tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) y ionenos tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 4.027.009, y otros agentes que disminuyen el colesterol en suero conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como se da a conocer en, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al*, Atherosclerosis (Shannon, Irel). 137(1), 77-85 (1998) "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-difenilimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al*, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways 173-98 (1995), editor: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic *et al*, Curr. Med. Chem. 1 (3), 204-25 1994; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout *et al*, Chemtracts: Org. Chem. 8(6), 359-62 (1995), o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador por incremento de la actividad de receptor LD2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol preferentemente ezetimiba (SCH58235) y SCH48461 de Schering-Plough así como los dados a conocer en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/Na⁺ ileal tal como se da a conocer en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

El agente modulador lipídico puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) tal como CP 529,414 (documentos WO/0038722 y EP 818448) de Pfizer y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

- 5 El inhibidor de la ATP citrato liasa que puede emplearse en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.447.954.

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, itavastatina y visastatina y ZD-4522.

- 10 Las cantidades y dosificaciones empleadas serán tal como se indica en *Physician's Desk Reference* y/o en las patentes expuestas anteriormente.

Los compuestos de fórmula (III) de la invención se emplearán en una proporción en peso con respecto al agente hipolipidémico (si estuviera presente), dentro del intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferentemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

- 15 La dosis administrada debe ajustarse cuidadosamente según la edad, peso y estado del paciente, así como la vía de administración, forma de dosificación y régimen y el resultado deseado.

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán tal como se dan a conocer en las diversas patentes y solicitudes tratadas anteriormente.

Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico que va a emplearse, cuando pueda aplicarse, serán tal como se exponen en la última edición de *the Physicians' Desk Reference*.

- 20 Para la administración oral, un resultado satisfactorio puede obtenerse empleando el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg y preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces al día. Una forma de dosificación oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 400 mg, y más preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces al día.

- 25 Para la administración oral, un resultado satisfactorio puede obtenerse empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas tal como se indica en *the Physician's Desk Reference*, tal como en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 2000 mg, y preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

- 30 El inhibidor de la escualeno sintetasa puede emplearse en dosificaciones en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg y preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

- 35 Una forma de dosificación oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 80 mg, y más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg.

- 40 Una forma de dosificación oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas contendrá el inhibidor de la escualeno sintetasa en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

- 45 El agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de la lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de la 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de bencimidazol tales como se dan a conocer en el documento WO 97/12615, inhibidores de la 15-LO tal como se dan a conocer en el documento WO 97/12613, isotiazolonas tal como se dan a conocer en el documento WO 96/38144, e inhibidores de la 15-LO tal como se dan a conocer por Sendobry *et al* "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* 120, 1199-1206 (1997), y Cornicelli *et al*, "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5, 11-20 (1999).

Los compuestos de fórmula (III) y el agente hipolipidémico pueden emplearse juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas tomadas al mismo tiempo.

- 50 Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas de dosificación tal como se describieron anteriormente en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser aconsejable que un paciente empiece en una combinación de dosis baja y tienda gradualmente a una combinación de dosis alta.

El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina así como niacina y/o colestagel.

5 El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula (III) puede ser 1, 2, 3 o más de agentes antidiabéticos o agentes antihiperlipidémicos incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos preferentemente que tienen un mecanismo de acción diferente de los compuestos de fórmula (III) de la invención, que pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidindionas, inhibidores de α P2, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4), inhibidores de SGLT2 y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido-1 similar a glucagón (GLP-1).

10 El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiperlipidémico oral, preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferentemente metformina HCl.

Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de estructura (III) se emplearán en una proporción en peso con respecto a biguanida dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

15 El otro agente antidiabético también puede ser preferentemente una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (dada a conocer en la patente estadounidense n.º 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperlipidémicos que actúan sobre el canal dependiente de ATP de las células- β , prefiriéndose gliburida y glipizida, que pueden administrarse en las mismas formas de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas.

20 Los compuestos de estructura (III) se emplearán en una proporción en peso con respecto a la sulfonilurea en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 5:1.

25 El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa tal como acarbosa (dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.904.769) o miglitol (dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.639.436), que puede administrarse en las mismas formas de dosificación oral o en una forma de dosificación oral separada.

Los compuestos de estructura (III) se emplearán en una proporción en peso con respecto al inhibidor de la glucosidasa dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 10:1.

30 Los compuestos de estructura (III) puede emplearse en combinación con un agonista de PPAR γ tal como un agente antidiabético oral de tiazolidindiona u otros sensibilizadores de insulina (que tienen un efecto sensibilizador de insulina en pacientes con NIDDM) tales como troglitazona (Rezulin[®] de Warner-Lambert dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (dado a conocer en la patente estadounidense n.º 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

35 Los compuestos de estructura (III) se emplearán en una proporción en peso con respecto a la tiazolidindiona en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

40 La sulfonilurea y tiazolidindiona en cantidades inferiores a aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral puede incorporarse en un único comprimido con los compuestos de estructura (III).

45 Los compuestos de estructura (III) también pueden emplearse en combinación con un agente antihiperlipidémico tal como insulina o con péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (tal como se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 5.614.492 concedida a Habener), así como AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), que pueden administrarse por medio de inyección, por vía intranasal, por medio de inhalación o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

Cuando está presente, metformina, las sulfonilureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de la glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, por vía pulmonar, bucal u oral) pueden emplearse en formulaciones tal como se describieron anteriormente y en cantidades y dosificación tal como se indican en the Physician's Desk Reference (PDR).

50 Cuando está presente, metformina o sal de la misma puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg por día que puede administrarse en dosis única o divididas de una a cuatro veces al día.

Cuando está presente, el agente antidiabético tiazolidindiona puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 mg/día que puede administrarse en dosis única o divididas de una

a cuatro veces por día.

Cuando está presente insulina puede emplearse en formulaciones, cantidades y dosificación tal como se indican por the Physician's Desk Reference.

5 Cuando están presente péptidos GLP-1 pueden administrarse en formulaciones bucales orales, mediante administración nasal o por vía parenteral según se describe en las patentes estadounidenses n.^{os} 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

10 El otro agente antidiabético también puede ser un agonista doble PPAR α/γ tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como los dados a conocer por Murakami *et al.*, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) y PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Hígado of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como se da a conocer en la solicitud estadounidense n.^o de serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre de 2000 empleando dosificaciones tal como se exponen en el presente documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

15 El agente antidiabético puede ser un inhibidor α P2 tal como se da a conocer en la solicitud estadounidense n.^o de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la solicitud estadounidense n.^o de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000 empleando dosificaciones tal como se exponen en el presente documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

20 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4 tal como se da a conocer en la solicitud estadounidense n.^o de serie 09/788,173 presentada el 16 de febrero de 2001, documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) tal como se da a conocer por Hughes *et al.*, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (dado a conocer por Yamada *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas tal como se dan a conocer por Ashworth *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., vol. 6, n.^o 22, págs. 1163-1166 y 2745-2748 (1996) empleando dosificaciones tal como se exponen en las referencias anteriores.

La meglitinida que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula (III) de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), prefiriéndose repaglinida.

30 El compuesto de fórmula (III) se empleará en una proporción en peso con respecto a la meglitinida, agonista de PPAR γ , agonista doble de PPAR α/γ , inhibidor de α P2, inhibidor DP4 o inhibidor SGLT2 dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

35 El otro tipo de agente terapéutico que puede emplearse opcionalmente con un compuesto de fórmula (III) puede ser 1, 2, 3 o más de un agente anti-obesidad incluyendo un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un inhibidor de α P2, un agonista de receptor tiroideo y/o un agente anoréctico.

40 El agonista beta 3 adrenérgico que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula (III) puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos tal como se dan a conocer en patentes estadounidenses n.^{os} 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, prefiriéndose AJ9677, L750,355 y CP331648.

El inhibidor de la lipasa que pueden emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula (III) puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistat.

45 El inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina) que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula (III) puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axocina (Regeneron), prefiriéndose sibutramina y topiramato.

50 El agonista de receptor tiroideo que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula (III) puede ser un ligando del receptor tiroideo tal como se da a conocer en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), GB98/284425 (KaroBio), y la solicitud provisional estadounidense 60/183.223 presentada el 17 de febrero de 2000, prefiriéndose compuestos de las solicitudes de KaroBio y la solicitud provisional estadounidense anterior.

El agente anoréctico que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula (III) puede ser dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, prefiriéndose dexamfetamina.

Los diversos agentes anti-obesidad descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma de dosificación con el compuesto de fórmula (III) o en diferentes formas de dosificación, en dosificaciones y regímenes tal como se

conocen generalmente en la técnica o en PDR.

Los agentes antihipertensivos que pueden emplearse en combinación con el compuesto de fórmula (III) de la invención incluyen inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de NEP/ACE, así como bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores β -adrenérgicos y otros tipos de agentes antihipertensivos incluyendo diuréticos.

El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que puede emplearse en el presente documento incluye los que contienen un resto mercapto (-S-) tal como derivados de prolina sustituida, tal como cualquiera de los dados a conocer en la patentes estadounidense n.º 4.046.889 concedida a Ondetti *et al* mencionada anteriormente, prefiriéndose captoprilo, es decir 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, y derivados de mercaptoacilo de prolinas sustituidas tales como cualquiera de los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.316.906 prefiriéndose zofenopril.

Otros ejemplos de inhibidores de ACE que contienen mercapto que pueden emplearse en el presente documento incluyen rentiaprilo (fentiaprilo, Santen) dado a conocer en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); así como pivopril y YS980.

Otros ejemplos de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina que pueden emplearse en el presente documento incluyen cualquiera de los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.374.829 mencionada anteriormente, prefiriéndose N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir enalapril, cualquiera de los amino o iminoácidos sustituidos con fosfonato o sales dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.452.790 prefiriéndose (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronaprilo), fosfinilalcanoil prolinas dadas a conocer en la patente estadounidense n.º 4.168.267 mencionada anteriormente prefiriéndose fosinopril, cualquiera de las prolinas sustituidas con fosfinilalcanoilo dadas a conocer en la patente estadounidense n.º 4.337.201, y los fosfonamidatos dados a conocer en la patente estadounidense n.º 4.432.971 tratada anteriormente.

Otros ejemplos de inhibidores de ACE que pueden emplearse en el presente documento incluyen BRL 36,378 de Beecham tal como se da a conocer en las solicitudes de patente europea n.ºs 80822 y 60668; MC-838 de Chugai dado a conocer en C.A. 102:72588v y Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); CGS 14824 (HCl de ácido 3-[[1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepin-1 acético) de Ciba-Geigy dado a conocer en la patente de Reino Unido n.º 2103614 y CGS 16,617 (ácido 3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxilpentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-etanoico) dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.473.575; cetaprilo (alaceprilo, Dainippon) dado a conocer en Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramiprilo (Hoechst) dado a conocer en la patente europea n.º 79-022 y Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) dado a conocer en Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilazaprilo (Hoffman-LaRoche) dado a conocer en J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) dado a conocer en FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalaprilo (delaprilo) dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.385.051; indolaprilo (Schering) dado a conocer en J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), espiraprilo (Schering) dado a conocer en Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (sup. 5):173 (1986); perindopril (Servier) dado a conocer en Eur. J. clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinaprilo (Warner-Lambert) dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.344.949 y CI925 (Warner-Lambert) (HCl de ácido [3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolincarboxílico) dado a conocer en Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) dado a conocer en J. Med. Chem. 26:394 (1983).

Los inhibidores de ACE preferidos son captoprilo, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinaprilo, benazeprilo, fentiaprilo, ramiprilo y moexiprilo.

Los inhibidores de NEP/ACE también pueden emplearse en el presente documento porque tienen actividad inhibidora de endopeptidasa neutra (NEP) y actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores de NEP/ACE adecuados para su uso en el presente documento incluyen los dados a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, la patente estadounidense n.º 5.552.397, la patente estadounidense n.º 5.504.080, la patente estadounidense n.º 5.612.359, la patente estadounidense n.º 5.525.723, solicitud de patente europea 0599.444, 0481.522, 0599.444, 0595.610, solicitud de patente europea 0534363A2, 534.396 y 534.492, y solicitud de patente europea 0629627A2.

Se prefieren los inhibidores de NEP/ACE y dosificaciones de los mismos que se designan como preferidos en las patentes/solicitudes anteriores; los más preferidos son omapatrilat, BMS 189,921 (ácido [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[[2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilat)) y CGS 30440.

El antagonista de receptor de angiotensina II (también denominado en el presente documento antagonista de angiotensina II o antagonista de All) adecuado para su uso en el presente documento incluye, pero no se limita a, irbesartán, losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, tasosartán o eprosartán, prefiriéndose irbesartán, losartán o valsartán.

Una forma de dosificación oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de ACE o antagonista de All en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg,

preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg y más preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg.

5 Para administración parenteral, el inhibidor de ACE, antagonista de angiotensina II o inhibidor de NEP/ACE se emplearán en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg.

Cuando un fármaco va a administrarse por vía intravenosa, se formulará en vehículos convencionales, tales como agua destilada, solución salina, solución de Ringer u otros vehículos convencionales.

10 Se apreciará que dosificaciones preferidas de inhibidor de ACE y antagonista de AII así como otros antihipertensivos dados a conocer en el presente documento serán tal como se exponen en la última edición de the Physician's Desk Reference (PDR).

Otros ejemplos de agentes antihipertensivos preferidos adecuados para su uso en el presente documento incluyen omapatrilato (Vanlev®), besilato de amlodipino (Norvasc®), prazosina HCl (Minipress®), verapamilo, nifedipino, nadolol, diltiazem, felodipino, nisoldipino, isradipino, nicardipino, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol y clonidina HCl (Catapres®).

15 Los diuréticos que pueden emplearse en combinación con compuestos de fórmula (III) incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactona e indapamida.

Los agentes antiplaquetarios que pueden emplearse en combinación con compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofibán, eptifibatida, anagrelida y ifetrobán, prefiriéndose clopidogrel y aspirina.

20 Los fármacos antiplaquetarios pueden emplearse en cantidades tal como se indican en PDR. Puede emplearse ifetrobán en cantidades tal como se exponen en la patente estadounidense n.º 5.100.889.

Los agentes antiosteoporosis adecuados para su uso en el presente documento en combinación con los compuestos de fórmula (III) de la invención incluyen hormona paratiroidea o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato) (Fosamax®).

25 Las dosificaciones empleadas para los fármacos anteriores serán tal como se exponen en the Physician's Desk Reference.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

30 La composición farmacéutica de la invención incluye un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que puede administrarse a un sujeto junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo. Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes ("SEDDS") tales como succinato de d(-)tocopherol de polietilenglicol 1000), tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato de disodio, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ciclodextrinas tales como α , β y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2-y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para potenciar la administración de los moduladores de la presente invención.

45 Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se describen a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromas, etc.) según las técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal (por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como mediante pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, en

55

forma adecuada para la liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que incluyen los compuestos de la invención, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía liposómica.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de dilución, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los presentes compuestos también pueden administrarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos fabricados por compresión o comprimidos liofilizados son formas a modo de ejemplo que pueden usarse. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen las que formulan el (los) compuesto(s) de la invención con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También incluidas en tales formulaciones pueden estar excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y uso.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración por inhalación o aerosol nasal incluyen disoluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/o otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen disoluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una disolución de cloruro de sodio isotónica, u otros agentes adecuados de dispersión o humectantes y de suspensión, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intrasternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente adecuado no irritante, tal como mantequilla de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la técnica e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un ser humano adulto de aproximadamente 0,1 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, o entre 5 mg y 2000 mg por día que puede administrarse en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tal como desde 1 a 5 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y momento de administración, tasa de eliminación, combinación con fármacos y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, lo más preferentemente especies de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos y similares.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de estructura (III) (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de 60 de malla y se empaqueta en un cápsula de gelatina n.º 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando de manera aséptica 250 mg de compuestos de estructura (III) en un vial, liofilizado y sellado de manera aséptica. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

Los compuestos de fórmula (III) de la invención son moduladores de receptor glucocorticoide tal como se muestra o bien mediante su capacidad para unir receptores glucocorticoides en ensayos de unión a RG, o mediante su capacidad para inhibir la actividad AP-1 tal como se indica en ensayos de transrepresión celular, y no provoca o provoca una mínima transactivación tal como se indica en ensayos de transcripción celular.

Los ejemplos de la invención se han sometido a prueba en al menos uno de los ensayos descritos a continuación y tienen actividad de inhibición de receptor glucocorticoide (RG)/dexametasona (Dex) (>25%, preferentemente >95% a 10 μ M) y/o actividad de inhibición de AP-1 (CE_{50} inferior a 15 μ M).

5 Se describen ensayos idénticos y/o similares en la solicitud de patente provisional en tramitación junto con la presente n.º 60/396.907, presentada el 18 de julio de 2002.

Ensayo de unión a RG (Dex)

10 Con el fin de medir la unión de compuestos al sitio I en el receptor glucocorticoide se usó un kit comercialmente disponible (kit de ensayo competidor de receptor glucocorticoide, Panvera Co., Madison, WI). Brevemente, se mezcló un lisado celular que contenía receptor glucocorticoide de longitud completa humano expresado de manera recombinante con un glucocorticoide marcado de manera fluorescente (FITC-dexametasona 4 nM) más o menos molécula de prueba. Después de una hora a temperatura ambiente, se midió la polarización de fluorescencia (FP) de las muestras. La FP de una mezcla de receptor, sonda fluorescente (es decir FITC-dexametasona) y dexametasona 1 mM representaba la fluorescencia de fondo o inhibición del 100%, mientras que la FP de la mezcla sin dexametasona se tomó para ser la unión al 100%. El porcentaje de inhibición de las moléculas de prueba se comparó entonces con la muestra con dexametasona 1 mM y se expresó como % de actividad de unión relativa siendo dexametasona el 100% y la no inhibición el 0%. Se analizaron las moléculas de prueba en el intervalo de concentración de 0,1 nM a 40 μ M.

20 Los ensayos de unión al sitio I para cualquier NHR (receptor de hormona nuclear) se realizan de manera similar a lo anterior. Se usa un lisado de células apropiado o NHR purificado como fuente del NHR. La sonda fluorescente y el competidor no marcado son apropiados para el NHR específico, es decir son ligandos para el NHR específico.

Ensayo de transrepresión celular

25 Para medir la capacidad de moléculas de prueba para inhibir la actividad transcripcional inducida por AP-1 se utilizó una célula A549 que se transfectó de manera estable con un plásmido que contenía 7x sitios de unión a ADN de AP-1 (plásmido pAP-1-Luc, Stratagene Co. La Jolla, CA) seguido del gen para luciferasa. Se activaron las células con 10 ng/ml de ácido forbol mirístico (PMA) más o menos moléculas de prueba durante 7 horas. Después de 7 horas se añadió un reactivo de luciferasa para medir la actividad enzimática de la luciferasa en la célula. Después de una incubación de 10 minutos de reactivo de luciferasa con células se midió la luminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount. Se calculó la represión de la actividad de AP-1 como el porcentaje de reducción de la señal inducida por PMA solo. Se analizaron las moléculas de prueba en el intervalo de concentración de 0,1 nM a 40 μ M. Se determinaron las CE_{50} usando procedimientos de ajuste de curva patrón tal como ajuste Excel (Microsoft Co.). Una CE_{50} es la concentración de la molécula de prueba en la que existe una represión del 50% de la inhibición máxima de transcripción, es decir una reducción del 50% de la actividad AP-1.

35 Otros indicadores y líneas celulares también puede usarse en un ensayo de transrepresión celular. Un ensayo similar puede realizarse en el que puede medirse la actividad NF- κ B. Se usa un plásmido que contiene sitios de unión a ADN de NF- κ B, tal como pNF- κ B-Luc, (Stratagene, LaJolla CA), y PMA, u otro estímulo, tal como TNF- α o lipopolisacárido, para activar la ruta de NF- κ B. Pueden usarse ensayos de NF- κ B similares al descrito en Yamamoto K., *et al.*, J Biol Chem Dec 29;270(52):31315-20 (1995).

40 Los ensayos de transrepresión celular descritos anteriormente pueden usarse para medir la transrepresión mediante cualquier NHR. Un experto en la técnica entenderá que los ensayos pueden requerir la adición de componentes, tales como un estímulo (por ejemplo PMA, lipopolisacárido, TNF- α , etc.) que inducirá la transcripción mediada por AP-1 o NF- κ B. Adicionalmente, la transrepresión mediada por AR puede medirse por el ensayo descrito en Palvimo JJ, *et al.* J Biol Chem Sep 27;271(39):24151-6 (1996), y la transrepresión mediada por PR puede medirse mediante el ensayo descrito en Kalkhoven E., *et al.* J Biol Chem Mar 15;271(11):6217-24 (1996).

ABREVIATURAS

45 Las siguientes abreviaturas se emplean en las siguientes preparaciones y ejemplos:

Ph =	fenilo
Bn =	bencilo
t-Bu =	butilo terciario
Me =	metilo
50 Et =	etilo
TMS =	trimetilsililo
TMSN ₃ =	trimetilsilil azida
TBS =	terc-butildimetilsililo
Fmoc =	fluorenilmetoxicarbonilo
55 Boc =	terc-butoxicarbonilo
Cbz =	carbobenciloxilo o carbobenzoxilo o benciloxicarbonilo
THF =	tetrahidrofurano

ES 2 371 184 T3

	Et ₂ O =	dietil éter
	hex =	hexanos
	EtOAc =	acetato de etilo
	DMF =	dimetilformamida
5	MeOH =	metanol
	EtOH =	etanol
	i-PrOH =	isopropanol
	DMSO =	dimetilsulfóxido
	DME =	1,2 dimetoxietano
10	DCE =	1,2 dicloroetano
	HMPA =	triamida de hexametilfosfórico
	HOAc o AcOH =	ácido acético
	TFA =	ácido trifluoroacético
	TFAA =	anhídrido trifluoroacético
15	i-Pr ₂ NEt =	diisopropiletilamina
	Et ₃ N =	triethylamina
	NMM =	N-metilmorfolina
	DMAP =	4-dimetilaminopiridina
	NaBH ₄ =	borohidruro de sodio
20	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	DIBALH =	hidruro de diisobutil-aluminio
	LAH o LiAlH ₄ =	hidruro de aluminio y litio
	n-BuLi =	n-butil-litio
	LDA =	diisopropilamida de litio
25	Pd/C =	paladio sobre carbono
	PtO ₂ =	óxido de platino
	KOH =	hidróxido de potasio
	NaOH =	hidróxido de sodio
	LiOH =	hidróxido de litio
30	K ₂ CO ₃ =	carbonato de potasio
	NaHCO ₃ =	bicarbonato de sodio
	DBU =	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC =	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
35	HOBT o HOBT.H ₂ O =	1-hidroxibenzotriazol hidratado
	HOAT =	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	reactivo BOP =	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino) fosfonio
	NaN(TMS) ₂ =	hexametildisilazida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio
40	Ph ₃ P =	trifenilfosfina
	Pd(OAc) ₂ =	acetato de paladio
	(Ph ₃ P) ₄ Pd ⁰ =	tetrakis trifenilfosfina paladio
	DEAD =	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD =	azodicarboxilato de diisopropilo
45	Cbz-Cl =	cloroformiato de bencilo
	CAN =	nitrate cérico de amonio
	SAX =	intercambiador de aniones fuerte
	SCX =	intercambiador de cationes fuerte
	Ar =	argón
50	N ₂ =	nitrógeno
	min =	minuto(s)
	h o hr =	hora(s)
	l =	litro
	ml =	mililitro
55	μl =	microlitro
	g =	gramo(s)
	mg =	miligramo(s)
	mol =	moles
	mmol =	milimole(s)
60	meq =	miliequivalente
	TA =	temperatura ambiente
	sat o sat'd =	saturado
	aq. =	acuoso
	TLC =	cromatografía de capa fina
65	HPLC =	cromatografía de líquidos de alta resolución
	HPLC fase inversa =	cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa,

	usando una columna YMC ODS S5 y un eluyente de disolvente A/disolvente B binario
	10% de MeOH -90% de H ₂ O -0,1% de TFA
5	Disolvente A = Disolvente B = CL/EM =
	90% de MeOH -10% de H ₂ O -0,1% de TFA
	cromatografía de líquidos de alta resolución /espectrometría de masas
	espectrometría de masas
	RMN =
	resonancia magnética nuclear
10	Datos espectrales de RMN: pf =
	s = singlete; d = doblete; m = multiplete; a = ancho; t = triplete punto de fusión

Ejemplos

Ejemplos 1 y 2

2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol

Isómeros A y B

15 (1a) Se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (285 mg, 0,015 eq) a una disolución de 2-metilacetoacetato de etilo (14,4 g, 100 mmol) y (S)-(-)- α -metilbencilamina (13,3 g, 1,1 eq) en tolueno (200 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 6 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante destilación a vacío para dar la enamina deseada (19,3 g, 78%). EM hallado: (M+H)⁺=248.

20 (1b) Se añadió metilvinil cetona (5,93 g, 1.1 eq) a una disolución de cloruro de zinc (525 mg, 0,05 eq) en tolueno (200 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h. Una disolución de la enamina de la reacción 1a (19,0 g, 76,9 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió a la mezcla anterior gota a gota durante 1 h a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, se trató con ácido acético al 10% en agua (50 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. Tras la adición de acetato de etilo (600 ml), la mezcla se lavó con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 0% al 50%) para dar el cetoéster deseado (5,20 g, 34%).

25 (1c) Se añadieron piperidina (1,01 g, 0,8 eq) y ácido acético (942 mg, 0,95 eq) al cetoéster de la reacción 1b (3,20 g, 14,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (20 ml), seguido de salmuera (20 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo hexano, del 0% al 50%) para dar el éster de Hagemann deseado (2,30 g, 79%), que se encontró que era un 70% e.e. basándose en el análisis de HPLC quiral (columna AS). EM hallado: (M+H)⁺=197.

30 (1d) Se añadió etanol (0,1 ml) a una mezcla del éster de la reacción 1c (2,00 g, 10,2 mmol), formiato de etilo (1,21 g, 1,6 eq), sodio (282 mg, 1,2 eq) en éter seco (50 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 h a temperatura ambiente, etanol adicional (0,3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Tras la adición de agua (20 ml), la capa de éter se separó y se lavó con agua (3x10 ml). La capa acuosa combinada se ajustó a pH=2-3 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3x80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), seguido de salmuera (30 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 0% al 50%) para dar el aldehído deseado (1,70 g, 74%). EM hallado: (M+H)⁺=225.

35 (1e) Se añadió acetato de sodio (685 mg, 1,1 eq) a una disolución del aldehído de la reacción 1d (1,70 g, 7,59 mmol) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (1,36 g, 1,1 eq) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. Tras 4 h a ta, la mezcla se extinguió cuidadosamente con carbonato de sodio saturado (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 0% al 50%), proporcionando el éster deseado (2,05 g, 86%). EM hallado: (M+H)⁺=315.

40 (1f) Una disolución 1,5 M de DIBAL en tolueno (7,64 ml, 1.8 eq) se añadió gota a gota a una disolución del éster de la reacción 1e (2,00 g, 6,37 mmol) en diclorometano (80 ml) at -78°C durante 0,5 h. Tras 0,5 h a -78°C, la mezcla se extinguió con metanol (10 ml), se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (2x80 ml), seguido de salmuera (80 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 0% al 50%) para dar el aldehído deseado (1.15 g, 67%). EM hallado: (M+H)⁺=271.

45 (1g) Una disolución de THF 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio (10,7 ml, 2,9 eq) se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (3,81 g, 3,0 eq) en THF (50 ml) a -78°C. Tras 1 h a -78°C, una disolución del aldehído de la reacción 1f (1,00 g, 3,70 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota. Tras 2 h a -78°C, la mezcla se extinguió con agua (20 ml), se diluyó con éter (300 ml), se lavó con agua (50 ml), seguido de salmuera (50 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-

hexano, del 0% al 50%) para dar el enol éter deseado (760 mg, 61%). EM hallado: (M+H)⁺=298.

5 *(1h)* Se añadió *p*-toluensulfonato de piridinio (1,23 g, 2,0 eq) a una disolución del enol éter de la reacción *1g* (730 mg, 2,45 mmol) en THF/H₂O (25 ml, 10:1). Tras 12 h a reflujo, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter (300 ml), se lavó con agua (50 ml), seguido de salmuera (50 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 0% al 50%) para dar el aldehído (630 mg, 91%), que se purificó usando columna OJ quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 20%) para proporcionar el enantiómero principal como el aldehído deseado (400 mg, >98% ee). EM hallado: (M+H)⁺=285.

10 *(1i)* Una disolución del aldehído homoquiral de la reacción *1h* (30 mg, 0,106 mmol) en THF (2 ml) se añadió a disolución 1,0 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (1,06 ml, 10 eq) a temperatura ambiente. Tras 0,5 h, la mezcla se extinguió con agua (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml), seguido de salmuera (5 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 0% al 60%) para dar el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (30 mg), que se separó mediante columna AD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 20%) para dar el ejemplo 1 (12 mg, 31%, isómero A, eluyente más rápido) y el ejemplo 2 (11 mg, 29%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=263.

15 Ejemplos 3 y 4

1-(4-fluorofenil)-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol

Isómeros A y B

20 En un procedimiento análogo a la reacción *1i*, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción *1h* (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 3 (7 mg, 17%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y el ejemplo 4 (15 mg, 37%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=381.

Ejemplos 5 y 6

2-[(SR)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-[4-(metiloxi)fenil]etanol

Isómeros A y B

25 En un procedimiento análogo a la reacción *1i*, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción *1h* (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 5 (13 mg, 31 %, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y el ejemplo 6 (12 mg, 29%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=393.

Ejemplos 7 y 8

1-(4-fluorofenil)-3-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]propan-2-ol

Isómeros A y B

30 En un procedimiento análogo a la reacción *1i*, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción *1h* (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 7 (10 mg, 24%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y el ejemplo 8 (10 mg, 24%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=395.

Ejemplos 9 y 10

1-[(SR)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]hex-5-en-2-ol

35 Isómeros A y B

En un procedimiento análogo a la reacción *1i*, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción *1h* (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 9 (7 mg, 19%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y el ejemplo 10 (9 mg, 25%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=341.

Ejemplos 11 y 12

40 2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-naftalen-1-iletanol

Isómeros A y B

En un procedimiento análogo a la reacción *1i*, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción *1h* (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 11 (12 mg, 27%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y el ejemplo 12 (15 mg, 27%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=413.

Ejemplos 13 y 14**2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-naftalen-2-iletanol****Isómeros A y B**

5 En un procedimiento análogo a la reacción 1i, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 13 (11 mg, 25%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y el ejemplo 14 (11 mg, 25%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=413.

Ejemplos 15 y 16**1-bifenil-2-il-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol****Isómeros A y B**

10 Una disolución de hexano 1,7 M de terc-butil-litio (1,24 ml, 20 eq) se añadió a una disolución de 2-bromobifenilo (247 mg, 10 eq) en éter (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió una disolución del aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,106 mmol) en éter (2 ml). Tras 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con NH₄Cl saturado (2 ml), se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml), seguido de salmuera (5 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 0% al 60%) para dar el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (29 mg), que se separó posteriormente mediante columna AD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 15%) para dar el ejemplo 15 (10 mg, 22%, isómero A, eluyente más rápido) y el ejemplo 16 (10 mg, 22%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=439.

Ejemplos 17 y 18**2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(3-tienil)etanol****Isómeros A y B**

20 En un procedimiento análogo a la reacción 1i, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 17 (12 mg, 31 %, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y el ejemplo 18 (12 mg, 31%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=369.

Ejemplos 19 y 20**2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(2-tienil)etanol****Isómeros A y B**

25 En un procedimiento análogo a la reacción 1i, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 19 (10 mg, 26%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y ejemplo 20 (10 mg, 26%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=369.

Ejemplos 21 y 22**1-(1-benzotien-3-il)-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il] etanol****Isómeros A y B**

35 En un procedimiento análogo a la síntesis de los ejemplos 15 y 16, con materiales de partida apropiados, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,106 mmol) se convirtió en el ejemplo 21 (13 mg, 29%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y el ejemplo 22 (13 mg, 29%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=419.

Ejemplo 23**2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol**

40 Se añadió borohidruro de sodio (5,3 mg, 4,0 eq) a una disolución del aldehído homoquiral de la reacción 1h (10 mg, 0,035 mmol) en metanol (1 ml) at 0°C. Tras 0,5 h a 0°C, la mezcla se extinguió con NH₄Cl saturado (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml), seguido de salmuera (5 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 20% al 70%) para dar el ejemplo 23 (8,0 mg, 79%). EM hallado: (M+H)⁺=287.

Ejemplo 24**2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanona**

Se añadió 4-metilmorfolina (63 mg, 1,5 eq) a una disolución de la mezcla diastereomérica del alcohol de la reacción 1j (150 mg, 0,414 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. Tras 5 minutos, se añadió TPAP (145 mg, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml), seguido de salmuera (10 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 10% al 50%) para dar el ejemplo 24 (125 mg, 84%). EM hallado: (M+H)⁺=361.

Ejemplos 25 y 26**1-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fenilpropan-2-ol****Isómeros A y B**

Una disolución de éter 1,5 M de metil-litio (1,0 ml, 15 eq) se añadió a una disolución de la cetona del ejemplo 24 (36 mg, 0,100 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. Tras 0,5 h a 0°C, la mezcla se extinguió con agua (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml), seguido de salmuera (5 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 10% al 60%) para dar el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (24 mg), que se separó posteriormente mediante columna OD quiral (isocrática, *i*-PROH/ heptano, 15%) para dar el ejemplo 25 (10 mg, 27%, isómero A, eluyente más rápido) y el ejemplo 26 (3,5 mg, 9%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplos 27 y 28**1,1,1-trifluoro-3-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fenilpropan-2-ol****Isómeros A y B**

Se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (142 mg, 10 eq) y fluoruro de tetrametilamonio (1 mg, 0,1 eq) a una disolución de la cetona del ejemplo 24 (36 mg, 0,100 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. Tras 12 h a temperatura ambiente, se añadió HF acuoso al 40% (1 ml). La mezcla se calentó hasta 50°C durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml), seguido de salmuera (5 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo-hexano, del 10% al 60%) para dar el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (10 mg), que se separó posteriormente mediante columna AD quiral (isocrática, *i*-PrOH/ heptano, 8%) para dar el ejemplo 27 (3,5 mg, 8%, isómero A, eluyente más rápido) y el ejemplo 28 (3,5 mg, 8%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=431.

Ejemplos 29 y 30**2-[(5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol****Isómeros A y B**

(29a) Se añadió carbonato de potasio (9,11 g, 1,1 eq) a una mezcla de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (9,36 g, 60,0 mmol) y yodometano (8,95 g, 1,05 eq) en acetona (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, entonces se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en éter (300 ml), se lavó con agua (30 ml), seguido de salmuera (30 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró para dar el éster deseado como aceite bruto (9,80 g). EM hallado: (M+Na)⁺=193.

(29b) Se añadieron el éster de la reacción 29a (9,80 g, 60,0 mmol) y metilvinil cetona (4,63 g, 1,1 eq) a una suspensión de hidruro de sodio (72 mg, 0,03 eq, 60%) en benceno (50 ml) a temperatura ambiente. Tras 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con agua (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (30 ml), seguido de salmuera (5 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (3,0 ml) y piperidina (4,0 ml) y la disolución se calentó hasta 80°C durante 5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 ml), se lavó con agua (50 ml), seguido de salmuera (50 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante destilación a presión reducida para dar el éster de Hagemann deseado (7,20 g, 54%). EM hallado: (M+H)⁺=223.

(29c) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1d, con materiales de partida apropiados, el éster de la reacción 29b (7,00 g, 31,5 mmol) se convirtió en el aldehído deseado como aceite bruto (7,70 g). EM hallado: (M+H)⁺=251.

(29d) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1e, con materiales de partida apropiados, el aldehído de la reacción 29c (7,70 g, 31,5 mmol) se convirtió en el éster deseado (7,50 g, 70%). EM hallado: (M+H)⁺=341.

(29e) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1f, con materiales de partida apropiados, el éster de la

reacción 29d (7,00 g, 20,6 mmol) se convirtió en el aldehído deseado (4,30 g, 70%). EM hallado: (M+H)⁺=297.

(29f) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1g, con materiales de partida apropiados, el aldehído de la reacción 29e (2,00 g, 6,75 mmol) se convirtió en el enol éter deseado (2,00 g, 91 %). EM hallado: (M+H)⁺=325.

5 (29g) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1h, con materiales de partida apropiados, el enol éter de la reacción 29f (2,00 g, 6,17 mmol) se convirtió en el aldehído deseado (1,20 g, 62%). EM hallado: (M+H)⁺=311. Una parte del aldehído racémico (500 mg) se separó posteriormente mediante columna OJ quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 10%) para dar el enantiómero A (200 mg, rendimiento del 40%, >98% ee, eluyente más rápido) y el enantiómero B (200 mg, rendimiento del 40%, >95% ee, eluyente más lento).

10 (29h) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, con materiales de partida apropiados, el enantiómero A del aldehído de la reacción 29g (30 mg, 0,097 mmol) se convirtió en el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (25 mg), que se separó posteriormente mediante columna OD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 15%) para dar el ejemplo 29 (9,0 mg, 24%, eluyente más rápido) y el ejemplo 30 (8,0 mg, 21 %, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=389.

Ejemplos 31 y 32

15 **2-[(5S)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol**

Isómeros A y B

20 Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, con materiales de partida apropiados, el enantiómero B del aldehído de la reacción 29g (30 mg, 0,097 mmol) se convirtió en el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (25 mg), que se separó posteriormente mediante columna AD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 15%) para dar el ejemplo 31 (10,0 mg, 27%, eluyente más rápido) y el ejemplo 32 (9,0 mg, 24%, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=389.

Ejemplos 33 y 34

2-[(5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(2-tienil)etanol

Isómeros A y B

25 Usando un procedimiento análogo a la reacción 1j, con materiales de partida apropiados, el enantiómero A del aldehído de la reacción 29g (30 mg, 0,097 mmol) se convirtió en el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (25 mg), que se separó posteriormente mediante columna OD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 10%) para dar el ejemplo 33 (10,0 mg, 26%, eluyente más rápido) y el ejemplo 34 (10,0 mg, 26%, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=395.

30 **Ejemplo 35**

(5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-feniletíl)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

35 Se añadió hidruro de sodio (5,0 mg, 3,0 eq, 60% en aceite mineral) se añadió al alcohol del ejemplo 1 (15 mg, 0,041 mmol) y yodometano (17,6 mg, 3,0 eq) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 45°C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se extinguió cuidadosamente con agua (1 ml). Tras la adición de EtOAc (60 ml), la mezcla se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) proporcionó el ejemplo 35 (11,0 mg, 71%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo 36

(5R)-5-(2-etoxi-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

40 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 1 (100 mg, 0,276 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 36 (95,0 mg, 88%). EM hallado: (M+H)⁺=391.

Ejemplo 37

(5R)-5-(2-(benciloxi)-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

45 Se añadió hidruro de sodio (20 mg, 60% en aceite mineral) al alcohol del ejemplo 1 (19 mg, 0,0525 mmol) y bromuro de bencilo (42,8 mg, 5 eq) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se extinguió con NH₄Cl saturado (5 ml) y agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc al 30%/hexano (3x10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 20%) proporcionó el ejemplo 37 (22,4 mg, 94%). EM hallado: (M+H)⁺=453.

Ejemplo 38**(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-fenil-2-propoxietil)-4,5-dihidro-1H-indazol**

En un procedimiento análogo a la síntesis del ejemplo 35, el ejemplo 1 (8,6 mg, 0,024 mmol) se hizo reaccionar con 1-bromopropano para dar el ejemplo 38 (1,8 mg, 19%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

5 **Ejemplo 39****(5R)-5-(2-(aliloxi)-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

En un procedimiento análogo a la síntesis del ejemplo 35, el ejemplo 1 (8,0 mg, 0,022 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de alilo para dar el ejemplo 39 (5,4 mg, 61%). EM hallado: (M+H)⁺=403.

Ejemplo 4110 **(5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-isopropoxi-2-feniletíl)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Se añadió perclorato de hierro (III) (6,0 mg, 0,2 eq) se añadió al alcohol del ejemplo 1 (30 mg, 0,083 mmol) en 2-propanol (2 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 45°C durante 72 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Tras la adición de EtOAc (100 ml), la mezcla se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) proporcionó el ejemplo 41 (20,0 mg, 60%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

Ejemplo 42**(5R)-5-(2-ciclobutoxi-2-feniletíl)-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

En un procedimiento análogo a la síntesis del ejemplo 41, el ejemplo 1 (8,5 mg, 0,023 mmol) se hizo reaccionar con ciclobutanol para dar el ejemplo 42 (5,6 mg, 58%). EM hallado: (M+H)⁺=417.

20 **Ejemplos 43 y 44****(5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-(naftalen-1-il)etil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

En un procedimiento análogo a la reacción 1j, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,106 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 1-naftilmagnesio para dar una mezcla 1:1 de alcoholes (38,5 mg, 88%). Entonces usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, los alcoholes se convirtieron en el éter deseado como mezcla de dos diastereómeros (30 mg). La separación mediante columna OD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 5%) dio los ejemplos 43 (9,0 mg, 24% isómero A, eluyente más rápido) y 44 (10 mg, 27%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=427.

Ejemplo 45**(5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

30 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 3 (25,0 mg, 0,066 mmol) se hizo reaccionar con yodometano para dar el ejemplo 45 (16,0 mg, 62%). EM hallado: (M+H)⁺=395.

Ejemplo 46**(5R)-5-(2-etoxi-2-(4-fluorofenil)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

35 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 3 (25,0 mg, 0,066 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 46 (20,0 mg, 74%). EM hallado: (M+H)⁺=409.

Ejemplo 47**(5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-feniletíl)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 30 (20,0 mg, 0,052 mmol) se convirtió en el ejemplo 47 (6,0 mg, 29%). EM hallado: (M+H)⁺=403.

40 **Ejemplos 48 y 49****1-(bifenil-3-il)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol**

En un procedimiento análogo a los ejemplos 15 y 16, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,106 mmol) se hizo reaccionar con 3-bromobifenilo para dar los ejemplos 48 (10 mg, 22%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 49 (10 mg, 22%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=439.

Ejemplos 50 y 51**2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-m-toliletanol**

5 En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (60 mg, 0,211 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 3-metilfenilmagnesio para dar los ejemplos 50 (17 mg, 21%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 51 (17 mg, 21%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo 52**(5R)-5-(2-etoxi-2-m-toliletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 51 (12,0 mg, 0,032 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 52 (8,0 mg, 62%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

10 **Ejemplos 53 y 54****1-(3-fluorofenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol**

En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 3-fluorofenilmagnesio para dar los ejemplos 53 (14 mg, 26%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 54 (11 mg, 21%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=381.

15 **Ejemplo 55****(5R)-5-(2-etoxi-2-(3-fluorofenil)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 54 (5,0 mg, 0,013 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 55 (4,0 mg, 75%). EM hallado: (M+H)⁺=409.

Ejemplos 56 y 5720 **2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metoxifenil)etanol**

En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 2-metoxifenilmagnesio para dar los ejemplos 56 (14 mg, 25%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 57 (9,0 mg, 16%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=393.

Ejemplo 5825 **(5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 57 (15 mg, 0,038 mmol) se hizo reaccionar con yodometano para dar el ejemplo 58 (9,0 mg, 58%). EM hallado: (M+H)⁺=407.

Ejemplos 59 y 60**2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-o-toliletanol**

30 En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 2-metilfenilmagnesio para dar los ejemplos 59 (15 mg, 28%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 60 (15 mg, 28%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo 61**(5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-o-toliletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

35 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 59 (8,0 mg, 0,021 mmol) se hizo reaccionar con yodometano para dar el ejemplo 61 (3,0 mg, 37%). EM hallado: (M+H)⁺=391.

Ejemplo 62**(5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-o-toliletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

40 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 60 (5,0 mg, 0,013 mmol) se hizo reaccionar con yodometano para dar el ejemplo 62 (3,0 mg, 59%). EM hallado: (M+H)⁺=391.

Ejemplo 63**(5R)-5-(2-etoxi-2-o-toliletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 59 (22 mg, 0,059 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 63 (8,0 mg, 34%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

Ejemplos 65 y 66**5 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(3-metoxifenil)etanol**

En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 3-metoxifenilmagnesio para dar los ejemplos 65 (15 mg, 27%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 66 (15 mg, 27%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=393.

Ejemplos 67 y 68**10 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(3-metiltiofen-2-il)etanol**

En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 3-metil-2-tienilmagnesio para dar los ejemplos 67 (12 mg, 22%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 68 (14 mg, 26%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=383.

Ejemplos 69 y 70**15 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(5-metiltiofen-2-il)etanol**

En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 5-metil-2-tienilmagnesio para dar los ejemplos 69 (14 mg, 26%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 70 (10 mg, 19%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=383.

Ejemplos 71 y 72**20 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(tiazol-2-il)etanol**

Una disolución de hexano 1,6 M de butil-litio (0,78 ml, 11 eq) se añadió a una disolución de tiazol (120 mg, 10 eq) en éter (5 ml) a -78°C. Tras 0,5 h a -78°C, se añadió una disolución del aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) en éter (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se extinguió con NH₄Cl saturado (2 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano, del 30% al 100%) proporcionó el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (14 mg), que se separó mediante columna AD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano/dietilamina, 10/90/0,1) para dar los ejemplos 71 (7,0 mg, 13%, isómero A, eluyente más rápido) y 72 (3,5 mg, 6,5%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=370.

Ejemplos 73 y 74**30 1-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)but-3-in-2-ol**

En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de etinilmagnesio para dar los ejemplos 73 (10 mg, 23%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 74 (6 mg, 13%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=311.

Ejemplos 75 y 76**35 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(piridin-2-il)etanol**

Una disolución de THF 2,0 M de *iso*-PrMgCl (0,70 ml, 10 eq) se añadió a una disolución de 2-bromopiridina (223 mg, 10 eq) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 h, se añadió una disolución del aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se extinguió con NH₄Cl saturado (2 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 50%) proporcionó el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (14 mg), que se separó mediante columna OD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 20%) para dar los ejemplos 75 (6,0 mg, 12%, isómero A, eluyente más rápido) y 76 (5,0 mg, 10%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=364.

Ejemplo 77**45 (R)-5-(2-etoxi-2-(piridin-2-il)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, la mezcla de diastereómeros de los alcoholes de los ejemplos 75 y

76 (53 mg, 0,146 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 77 como mezcla 1:2 de dos diastereómeros (20 mg, 35%). EM hallado: $(M+H)^+=392$.

Ejemplos 78 y 79

1-óxido de 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-hidroxietil)piridina

5 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (28 mg, 1,5 eq) se añadió a una disolución de la mezcla de diastereómeros de los alcoholes de los ejemplos 75 y 76 en cloroformo (3 ml) a temperatura ambiente. Tras 3 h, la mezcla se extinguió con NaHCO_3 saturado (1 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación de HPLC en fase inversa (MeOH-agua, del 50% al 100%) proporcionó el N-óxido deseado como mezcla de dos diastereómeros (5 mg), que se separó mediante columna OD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 15%) para dar los ejemplos 78 (1,3 mg, 3%, isómero A, eluyente más rápido) y 79 (1,5 mg, 4%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: $(M+H)^+=380$.

Ejemplos 80 y 81

2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(piridin-3-il)etanol

15 En un procedimiento análogo a los ejemplos 75 y 76, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con 3-bromopiridina para dar los ejemplos 80 (4 mg, 8%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 81 (6 mg, 12%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: $(M+H)^+=364$.

Ejemplos 82 y 83

1-(2,6-dimetilfenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol

20 En un procedimiento análogo a la reacción 1j, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 2,6-dimetilfenilmagnesio para dar los ejemplos 82 (15 mg, 27%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 83 (15 mg, 27%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: $(M+H)^+=391$.

Ejemplos 84 y 85

2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metilnaftalen-1-il)etanol

25 En un procedimiento análogo a la reacción 1j, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 2-metil-1-naftilmagnesio para dar los ejemplos 84 (15 mg, 25%, isómero A, eluyente más rápido en columna de gel de sílice) y 85 (15 mg, 25%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: $(M+H)^+=427$.

Ejemplos 86 y 87

2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metoxinaftalen-1-il)etanol

30 En un procedimiento análogo a la reacción 1j, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 2-metoxi-1-naftilmagnesio para dar los ejemplos 86 (12 mg, 19%, isómero A, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 87 (12 mg, 19%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: $(M+H)^+=443$.

Ejemplos 88 y 89

1-(2,6-dimetoxifenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol

35 En un procedimiento análogo al ejemplo 71 y 72, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dimetoxi-fenil-litio para dar los ejemplos 88 (3 mg, 5%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 89 (4 mg, 7%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: $(M+H)^+=423$.

Ejemplos 90 y 91

1-ciclopentil-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol

40 En un procedimiento análogo a la reacción 1j, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de ciclopentilmagnesio para dar los ejemplos 90 (13 mg, 26%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 91 (13 mg, 26%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: $(M+H)^+=355$.

Ejemplos 92 y 93

2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)etanol

45 En un procedimiento análogo a la reacción 1j, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de (2-(1-pirrolidinilmetil)fenil)magnesio para dar los ejemplos 92 (9,0 mg, 14%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 93 (5,0 mg, 8%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado:

(M+H)⁺=446.

Ejemplos 94 y 95

2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-(morfolinometil)fenil)etanol

- 5 En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de (2-(4-morfolinometil)fenil)magnesio para dar los ejemplos 94 (14 mg, 22%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 95 (8 mg, 12%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=462.

Ejemplos 96 y 97

1-(2-clorofenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol

- 10 En un procedimiento análogo a los ejemplos 71 y 72, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (40 mg, 0,141 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-1-bromobenceno para dar los ejemplos 96 (3,0 mg, 5%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 97 (6,0 mg, 11%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=397.

Ejemplo 98

(5R)-5-(2-(2-clorofenil)-2-etoxietil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

- 15 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 96 (6,0 mg, 0,015 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 98 (3,5 mg, 55%). EM hallado: (M+H)⁺=425.

Ejemplos 99 y 100

(5R)-5-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

- 20 (99a) En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (80 mg, 0,28.1 mmol) se trató con bromuro de 2-(1,3-dioxan-2-il)fenilmagnesio para proporcionar los alcoholes deseados como mezcla de dos diastereómeros (100 mg, 79%). EM hallado: (M+H)⁺=449.

- 25 (99b) Se añadieron trietilsilano (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) a una disolución de los alcoholes de la reacción 99a (80 mg, 0,241 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Tras 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) para proporcionar el compuesto deseado como mezcla de dos diastereómeros (50 mg), que se separó mediante columna AD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 15%) para dar los ejemplos 99 (30 mg, 37%, isómero A, eluyente más rápido) y 100 (15 mg, 19%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=375.

Ejemplos 101 y 102

2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etanol

- 30 En un procedimiento análogo a los ejemplos 71 y 72, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (60 mg, 0,211 mmol) se hizo reaccionar con 4-metiltiazol para dar los ejemplos 101 (38 mg, 47%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 102 (38 mg, 47%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=384.

Ejemplo 103

2-(1-etoxi-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-4-metiltiazol

- 35 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 101 (23,0 mg, 0,060 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 103 (17,0 mg, 69%). EM hallado: (M+H)⁺=412.

Ejemplo 104

2-(1-etoxi-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-4-metiltiazol

- 40 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 102 (23,0 mg, 0,060 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 104 (22,0 mg, 89%). EM hallado: (M+H)⁺=412.

Ejemplos 105 y 106

1-ciclohexil-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol

- 45 En un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído homoquiral de la reacción 1h (60 mg, 0,211 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de ciclohexilmagnesio para dar los ejemplos 105 (23 mg, 30%, isómero A, eluyente más rápido en columna AD quiral) y 106 (32 mg, 41%, isómero B, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=369.

Ejemplo 107**(5R)-5-(2-ciclohexil-2-etoxietil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 105 (13,0 mg, 0,033 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 107 (4,0 mg, 30%). EM hallado: (M+H)⁺=397.

5 **Ejemplo 108****(5R)-5-(2-ciclohexil-2-etoxietil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 106 (18,0 mg, 0,049 mmol) se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 108 (4,0 mg, 20%). EM hallado: (M+H)⁺=397.

Ejemplo 10910 **(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-fenilpentan-2-ol**

Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, la cetona del ejemplo 24 (70,0 mg, 0,194 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de n-propilmagnesio para dar el ejemplo 109 como mezcla 3:2 de dos diastereómeros (30,0 mg, 38%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

Ejemplos 121 y 12215 **2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletanol**

(121a) Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (105 mg, 0,05 eq) a la disolución de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (10,39 g, 52,5 mmol) en benceno (50 ml) a temperatura ambiente. Tras 10 min., se añadió metilvinil cetona (4,73 ml, 1,1 eq). La mezcla se agitó durante 4 h y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se enjuagó con EtOAc hasta quedar sin producto. Se concentró el filtrado para dar un líquido incoloro (14,4 g, 96%). EM hallado: (M+H)⁺=269.

(121b) Se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (999 mg, 0,1 eq) al material bruto de la reacción 121a (supuestos 52,5 mmol) en benceno (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h mientras se usó una trampa Dean-Stark para retirar el agua de manera azeotrópica. Se añadió TsOH adicional (1,98 g, 0,2 eq). Tras 15 h a reflujo, se añadió otro lote de TsOH (4,95 g, 0,5 eq). Tras otras 5 h de reflujo, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se enjuagó con EtOAc-hexano (1:1) hasta quedar sin producto. Se concentró el filtrado para dar una mezcla del producto de ciclohexenona deseado y material de partida sin reaccionar. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 5% al 15%) proporcionó la ciclohexenona deseada (4,69 g, 36% para 2 etapas). EM hallado: (M+H)⁺=251.

(121c) La ciclohexenona de la reacción 121b (3,94 g, 15,8 mmol) en dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 110°C durante 15 h, y se concentró para dar un sólido marrón. La enamina bruta se tomó para la siguiente etapa sin purificación. EM hallado: (M+H)⁺=306.

(121d-h) Siguiendo las condiciones de las reacciones 1e-i, la enamina de la reacción 121c se hizo reaccionar con clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina, se redujo para dar el aldehído, se homologó y se hizo reaccionar con bromuro de fenilmagnesio. La HPLC en fase inversa (gradiente del disolvente B del 75% al 100%) dio el ejemplo 121 como isómero que eluye rápido y el ejemplo 122 como isómero que eluye lento. EM hallado: (M+H)⁺=417.

Ejemplo 123**5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 122 se hizo reaccionar con yodoetano para dar el ejemplo 123. EM hallado: (M+H)⁺=445.

40 **Ejemplo 124****((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-il)metanol**

(124a) Se añadió dióxido de selenio (62 mg, 2,0 eq) a una disolución del éter del ejemplo 36 (110 mg, 0,282 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 50%) proporcionó el aldehído deseado (100 mg, 88%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

(124b) Se añadió borohidruro de sodio (14 mg, 3,0 eq) a una disolución del aldehído de la reacción 124a (50 mg, 0,124 mmol) en MeOH (1 ml). Tras 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con agua (1 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en

gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 50%) proporcionó el ejemplo 124 (32 mg, 64%). EM hallado: (M+H)⁺=407.

Ejemplo 125

(5R)-5-(2-etoxi-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-6-(metoximetil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol

5 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 124 (15,0 mg, 0,037 mmol) se convirtió en el ejemplo 125 (5,0 mg, 32%). EM hallado: (M+H)⁺=421.

Ejemplo 126

Pivalato de ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-il)metilo

10 Se añadieron trietilamina (37,5 mg, 5,0 eq) y cloruro de pivaloilo (17,9 mg, 2,0 eq) a una disolución del alcohol del ejemplo 124 (30 mg, 0,074 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Tras 24 h a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con agua (1 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 50%) proporcionó el ejemplo 126 (30 mg, 82%). EM hallado: (M+H)⁺=491.

Ejemplo 127

(5R)-5-(2-etoxi-2-feniletíl)-6-etil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol

15 Una disolución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio (0,08 ml, 6,0 eq) y cloruro de cobre (I) (2,0 mg, 0,6 eq) se añadieron a una disolución del éster del ejemplo 126 (20 mg, 0,041 mmol) en dietil éter (2 ml) a -20°C. Tras 0,5 h a 0°C, la mezcla se extinguió con agua (1 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 50%) proporcionó el ejemplo 127 (10 mg, 60%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

20 Ejemplo 128

(5R)-6-(difluorometil)-5-(2-etoxi-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol

25 Una disolución de DAST (12,0 mg, 1,5 eq) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió a una disolución del aldehído de la reacción 124(a) (20 mg, 0,05 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a -78°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla se extinguió con agua (1 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 20%) proporcionó el ejemplo 128 (3,0 mg, 14%). EM hallado: (M+H)⁺=427.

Ejemplo 129

2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletanol

30 (129a) Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (150 mg, 0,05 eq) a una disolución de éster etílico del ácido 2-formilpropiónico (9,75 g, 75,0 mmol) y metilvinil cetona (5,76 g, 1,1 eq) en benceno (150 ml) a temperatura ambiente. Tras 24 h a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con ácido acético (0,4 ml) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se lavó con dietil éter hasta quedar sin producto. Se concentró el filtrado para dar el compuesto deseado (14,4 g, 96%).

35 (129b) Se añadieron ácido acético (4,11 g, 0,95 eq) y piperidina (4,90 g, 0,8 eq) a una disolución del compuesto de la reacción 129a (14,4 g, 72,0 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se lavó con dietil éter hasta quedar sin producto. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 50%) para dar la cetona cíclica deseada (9,25 g, 71%). EM hallado: (M+H)⁺=183.

40 (129c-g) Usando procedimientos análogos a las reacciones 1d-h, la cetona cíclica de la reacción 129b (11,4 g, 62,6 mmol) se convirtió en el aldehído deseado como material racémico (5,87 g, 35% para 5 etapas). EM hallado: (M+H)⁺=271.

(129h) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1j, el aldehído de la reacción 129g (200 mg, 0,741 mmol) se convirtió en el ejemplo 129 como mezcla 1:1:1:1 de cuatro isómeros (250 mg, 96%). EM hallado: (M+H)⁺=349.

45 Ejemplo 130

2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletanol

(130a) El aldehído racémico de la reacción 129g (2,3 g) se separó mediante columna AS quiral (CO₂/IPA con TEA al 0,1%) para proporcionar el enantiómero A (eluyente más rápido, 650 mg, 28%) y el enantiómero B (eluyente más lento, 650 mg, 28%). EM hallado: (M+H)⁺=271.

(130b) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, el enantiómero B del aldehído de la reacción 130a (500 mg, 1,85 mmol) se convirtió en el ejemplo 130 como mezcla 1:1 de dos diastereómeros (610 mg, 95%). EM hallado: (M+H)⁺=349.

Ejemplo 131

5 **2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletanol**

Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, el enantiómero A del aldehído del procedimiento 130a (500 mg, 1,85 mmol) se convirtió en el ejemplo 131 como mezcla 1:1 de dos diastereómeros (610 mg, 95%). EM hallado: (M+H)⁺=349.

Ejemplo 132

10 **5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 129 (230 mg, 0,663 mmol) se convirtió en el ejemplo 132 como mezcla 1:1:1:1 de cuatro isómeros (160 mg, 64%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo 133

5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol

15 (133a) La mezcla de diastereómeros del alcohol del ejemplo 130 (600 mg) se separó mediante columna AD quiral (isocrática, *i*-PrOH/heptano, 20%) para dar el diastereómero A (290 mg, 48%, eluyente más rápido) y el diastereómero B (290 mg, 48%, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=349.

(133b) Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el diastereómero A del alcohol de la reacción 133a (270 mg, 0,776 mmol) se convirtió en el ejemplo 133 (200 mg, 69%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

20 Ejemplo 134

5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el diastereómero B del alcohol de la reacción 133a (270 mg, 0,776 mmol) se convirtió en el ejemplo 134 (150 mg, 51%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo de referencia 135

25 **5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol**

(135a) Se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (24 mg, 2,0 eq) se añadió a una disolución del compuesto del ejemplo 134 (20 mg, 0,053 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0°C. Tras 2 h hasta temperatura ambiente, la mezcla se extinguió cuidadosamente con NaHCO₃ saturado (1 ml) y se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) proporcionó el epóxido deseado (16,0 mg, 77%). EM hallado: (M+H)⁺=393.

30 (135b) Una disolución de THF 1,0 M de hidruro de aluminio y litio (0,06 ml, 3,0 eq) se añadió a una disolución del epóxido de la reacción 135a (8,0 mg, 0,020 mmol) en THF (1 ml) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se extinguió cuidadosamente con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 40%) proporcionó el ejemplo 135 (3,0 mg, 38%, isómero que eluye rápido) y un isómero que eluye lento (3,0 mg, 38%). EM hallado: (M+H)⁺=395.

Ejemplo 137

(5R)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol

40 (137a) Se añadió peryodinano de Dess-Martin (151 mg, 2,0 eq) a una disolución de los alcoholes del ejemplo 136 (70,0 mg, 0,178 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente. Tras 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) proporcionó la cetona deseada (60 mg, 86%). EM hallado: (M+H)⁺=393.

45 (137b) Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (3,0 mg, 3,0 eq) a una disolución de la cetona de la reacción 137a (10 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min., entonces se enfrió hasta -10°C. Se añadió sulfato de dimetilo (9,0 mg, 3,0 eq) en DMF (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, se extinguió con NaHCO₃ saturado (1 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) proporcionó el ejemplo 137 (5,0 mg, 49%). EM hallado: (M+H)⁺=407.

Ejemplo 139**(R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**

Se añadieron isopropóxido de titanio (IV) (32,8 mg, 1,1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (67 mg, 3,0 eq) a una mezcla del aldehído homoquiral de la reacción 1h (30 mg, 0,105 mmol) y 2-amino-1,3,4-tiadiazol (21 mg, 2,0 eq) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 h a 80°C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron NaHCO₃ saturado (2 ml) y EtOAc (60 ml). La mezcla se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 80% al 100%) proporcionó el ejemplo 139 (18,0 mg, 46%). EM hallado: (M+H)⁺=370.

Ejemplo 140**(R)-5-(2-(benciloxi)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 35, el alcohol del ejemplo 23 (20 mg, 0,070 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo para dar el ejemplo 140 (10,0 mg, 38%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo 141**(R)-N-bencil-2-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanoamina**

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 3,0 eq) a una mezcla del aldehído homoquiral de la reacción 1h (20 mg, 0,704 mmol) y bencilamina (16 mg, 2,0 eq) en 1,2-dicloroetano (2 ml). Tras 24 h a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con NaHCO₃ saturado (2 ml). Tras la adición de EtOAc (60 ml), la mezcla se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación de HPLC en fase inversa (metanol-agua, del 20% al 100%) proporcionó el ejemplo 141 como una sal de TFA (9,0 mg, 27%). EM hallado: (M+H)⁺=376.

Ejemplo 142**(S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-fenilalil)4,5-dihidro-1H-indazol**

A una disolución de tolueno (1,5 ml) del ejemplo 24 (40,5 mg, 0,11 mmol), THF (50 µl) y piridina (500 µl) se añadió reactivo de Tebbe (disolución de tolueno 0,5 M, 0,35 ml, 1,6 eq) a 40°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 2 h entonces se extinguió añadiendo NaOH 1 N a -10°C. La mezcla se diluyó con éter (10 ml), EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) entonces se filtró. La fase orgánica del filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20%-hexanos) para dar el ejemplo 142 (16,8 mg, 42%). EM hallado: (M+H)⁺=359.

Ejemplo 143**(R,E)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-(naftalen-1-il)vinil)-4,5-dihidro-1H-indazol**

Se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (2 mg) a una disolución de la mezcla de alcoholes de los ejemplos 11 y 12 (10 mg, 0,0243 mmol) en benceno (5 ml) a temperatura ambiente. Tras 1 h a reflujo, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) proporcionó el ejemplo 143 (8,0 mg, 84%). EM hallado: (M+H)⁺=395.

Ejemplo de referencia 144**(R)-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)(fenil)metanol**

(144a) Se añadieron yoduro de metilo (6,86 ml, 1,1 eq) y K₂CO₃ (17,97 g, 1,3 eq) a una disolución de acetona (400 ml) de 3-oxobutanoato de terc-butilo (15,82 g, 100 mmol) a temperatura ambiente. Tras 15 h, la mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-10%-hexanos) para dar 2-metil-3-oxobutanoato de terc-butilo como aceite incoloro (9,56 g, 56%). EM hallado: (M+Na)⁺=195.

(144b) Una suspensión de benceno (100 ml) de (S)-BINAP (4,58 g, 1,02 eq) se añadió a una disolución de benceno (100 ml) de bis(acetonitrilo)dichloropaldio(II) (1,86 g, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. Se recogió el sólido amarillo mediante filtración para dar PdCl₂[(S)-BINAP] (5,78 g, 100%).

(144c) Se añadió triflato de plata (3,68 g, 2 eq) a una disolución de agua (1 ml) y acetona (200 ml) de PdCl₂[(S)-BINAP] (5,72 g, 7,15 mmol) de 144b a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h entonces se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y éter (20 ml). Un sólido amarillo se formó después de conservar la disolución durante la noche. El sólido se recogió mediante filtración para dar el catalizador activo [Pd((S)-BINAP)(H₂O)₂]²⁺(OTf)₂⁻ (6,84 g, 90%).

5 (144d) El catalizador de Pd (2,91 g, 0,1 eq) de la reacción 144c se añadió a una disolución de THF (10 ml) de 2-metil-3-oxobutanoato de terc-butilo (4,71 g, 27,4 mmol) de 144a a temperatura ambiente. La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota metilvinil cetona (6,74 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 36 h y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La disolución resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice para eliminar el catalizador. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc al 30%-hexanos. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-25%-hexanos) para dar el aducto de Michael (4,89 g, 74%) como aceite incoloro.

10 (144e) A una disolución de THF (25 ml) del aducto de Michael (5,58 g, 23,1 mmol) de la reacción 144d se añadió piperidina (1,83 ml, 0,8 eq) y HOAc (1,26 ml, 0,95 eq). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc al 30%-hexanos. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-15%-hexanos) para dar la ciclohexanona deseada (4,30 g, 83%) como aceite incoloro. La HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AS, EtOH al 5%-MeOH al 5%-heptano la 90%) determinó la pureza óptica como el 87-88% de ee. EM hallado: (M+H)⁺=225.

15 (144f) A una disolución de éter (100 ml) de la ciclohexanona (5,58 g, 23,1 mmol) de 144e y formiato de etilo (2,07 g, 1,6 eq) se añadió sodio (483 mg, 1,2 eq) y etanol (0,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se extinguió con agua (200 ml) y se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el cetoaldehído deseado (4,71 g) como aceite rojo. EM hallado: (M+H)⁺=253.

20 (144g) A una disolución de ácido acético (50 ml) del cetoaldehído (4,71 g) de la reacción 144f se añadió sal de HCl de 4-fluorofenilhidrazina (3,13 g, 1,1 eq) y acetato de sodio (1,58 g, 1,1 eq). La mezcla exotérmica se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El ácido acético se evaporó a vacío. El residuo se trató con NaHCO₃ saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 3-15% -hexanos) para dar el éster terc-butílico de dihidroindazol (5,75 g, 96% para dos 2 etapas) como aceite viscoso naranja. EM hallado: (M+H)⁺=343.

30 (144h) A una disolución de THF (100 ml) del éster (8,28 g, 24,18 mmol) de la reacción 144g se añadió LiAlH₄ (3,02 g, 3,3 eq) a 0°C bajo N₂. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se extinguió añadiendo cuidadosamente NaOH 1 N (10 ml) gota a gota y se diluyó con THF (100 ml) y se agitó durante la noche hasta que precipitó toda la sal de aluminio. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc al 50%-CH₂Cl₂. El filtrado combinado se concentró, se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60%-hexanos) seguida de cristalización en éter dio el alcohol de dihidroindazol deseado (4,39 g, 67%) como agujas blancas. La HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ, alcohol isopropílico al 10%-heptano al 90%) determinó la pureza óptica como >99% de ee. EM hallado: (M+H)⁺=273.

35 (144i) A una disolución de CH₂Cl₂ (15 ml) del alcohol de dihidroindazol (0,39 g, 1,44 mmol) de la reacción 144h se añadió peryodinano de Dess-Martin (674 mg, 1,1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h entonces se extinguió con NaHCO₃ saturado (10 ml) y NaHSO₃ saturado (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h hasta que se volvió una disolución transparente de 2 capas. La capa de CH₂Cl₂ se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30%-hexanos) dio el aldehído deseado (0,35 g, 90%) como sólido blanco. EM hallado: (M+Na)⁺=303.

40 (144j) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído (17,6 mg, 0,065 mmol) de 144i se hizo reaccionar con bromuro de fenilmagnesio (5,5 eq) para dar el ejemplo 144 (15,2 mg, 67%). EM hallado: (M+H)⁺=349.

Ejemplos 146 y 147

(R)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol

45 Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, el aldehído (43 mg, 0,159 mmol) de la reacción 144i se hizo reaccionar con cloruro de fenilmagnesio (2 eq) para dar una mezcla 2:1 de los alcoholes. La mezcla se separó mediante HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak AD, iPrOH al 10%-heptano) para dar el isómero que eluye rápido como el ejemplo 146 (10,7 mg, 18%) y el isómero que eluye lento como el ejemplo 147 (21,8 mg, 36%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

50 Ejemplo 148

(S)-1-(4-fluorofenil)-5-((R)-1-metoxi-3-fenilpropil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

En un procedimiento análogo a la síntesis del ejemplo 35, el ejemplo 146 (8,5 mg, 0,023 mmol) se convirtió en el ejemplo 148 (3,8 mg, 43%). EM hallado: (M+H)⁺=391.

Ejemplos 150 y 151**(R)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ol**

Usando un procedimiento análogo a la reacción 14i, el aldehído (82,5 mg, 0,306 mmol) de la reacción 144i se hizo reaccionar con cloruro de (2-metil-2-fenilpropil)magnesio. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30%-hexanos) dio el ejemplo 150 (45,2 mg, 37%, isómero que eluye rápido), ejemplo 151 (12,2 mg, 10%, isómero que eluye lento) y una mezcla 1:1 de los dos isómeros (23,6 mg, 19%). EM hallado: (M+H)⁺=405.

Ejemplo 152**(S)-1-(4-fluorofenil)-5-((R)-1-metoxi-3-metil-3-fenilbutil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

En un procedimiento análogo a la síntesis del ejemplo 35, el ejemplo 151 (10,5 mg, 0,026 mmol) se convirtió en el ejemplo 152 (6 mg, 55%). EM hallado: (M+H)⁺=419.

10 Ejemplo 153**(S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ona**

Usando un procedimiento análogo a la reacción 144i, la mezcla de ejemplos 150 y 151 (23,6 mg, 0,0583 mmol) se convirtió en el ejemplo 153 (20,5 mg, 87%). EM hallado: (M+H)⁺=403.

Ejemplo 154**15 (S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(feniltiometil)-4,5-dihidro-1H-indazol**

Una mezcla del alcohol (106,6 mg, 0,391 mmol) de la reacción 144h, disulfuro de difenilo (511 mg, 6 eq) y tributilfosfina (0,771 ml, 8 eq) en THF (6 ml) se calentó a 80°C durante 20 h y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-25%-hexanos) dio el ejemplo 154 (136,6 mg, 96%). EM hallado: (M+H)⁺=365.

Ejemplo 155**20 (5S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(fenilsulfinilmetil)-4,5-dihidro-1H-indazol****Ejemplo 156****(S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(fenilsulfonilmetil)-4,5-dihidro-1H-indazol**

Se añadió Oxone (296 mg, 1,5 eq) al sulfuro (116,8 mg, 0,320 mmol) del ejemplo 154 en MeOH (5 ml) y agua (5 ml) a 0°C. Tras 3 h a 0°C, el MeOH se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO₃ (2x5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-50%-hexanos) dio el sulfóxido del ejemplo 155 (57,8 mg, 48%) y la sulfona del ejemplo 156 (13,9 mg, 11%). EM hallado: (M+H)⁺=381 para el sulfóxido, 397 para la sulfona.

Ejemplo 157**(S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-N-(2-fenilpropan-2-il)-4,5-dihidro-1H-indazol-5-carboxamida**

(157a) Una mezcla del éster de la reacción 144g (580,4 mg, 1,70 mmol), ácido trifluoroacético (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, entonces se concentró. La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10%-CH₂Cl₂) dio el ácido deseado (573 mg, 100%). EM hallado: (M+H)⁺=287.

(157b) Se añadieron 2-fenilpropano-2-amina (31,4 mg, 2 eq), HOBt monohidratado (23,5 mg, 1,5 eq), clorhidrato de EDC (40 mg, 1,8 eq) y base de Hunig (0,121 ml, 6 eq) al ácido de la reacción 157a (31,9 mg, 0,116 mmol) en CH₃CN (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y a 80°C durante 15 h. Tras la adición de EtOAc (30 ml), la mezcla se lavó con NH₄Cl saturado (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-50%-hexanos) dio el ejemplo 157 (25,5 mg, 55%). EM hallado: (M+H)⁺=404.

Ejemplo 158**40 Carbamato de (S)-bencil-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-ilo**

Se añadió difenilfosforilazida (669 mg, 1,3 eq) al ácido de la reacción 157a (535 mg, 1,87 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 2,5 eq) en benceno (20 ml). Tras 1 h a temperatura ambiente, se añadió alcohol bencílico (0,387 ml, 2 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, entonces se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-30%-hexanos) dio el ejemplo 158 (246,6 mg, 34%). EM hallado: (M+H)⁺=392.

Ejemplo 159**Carbamato de (S)-alil-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-ilo**

En un procedimiento análogo a la síntesis del ejemplo 158, el ácido de la reacción 157a se hizo reaccionar con alcohol alílico para dar el ejemplo 159. EM hallado: (M+H)⁺=342.

Ejemplo 1605 **(S)-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)anilina**

A una disolución de CH₂Cl₂ (2 ml) del aldehído (65,8 mg, 0,24 mmol) de la reacción 144i se añadió anilina (33,3 mg, 1,5 eq) y un tamiz molecular de 4 A (28,5 mg). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió NaBH(OAc)₃ (172 mg, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20%-hexanos) para dar el ejemplo 160 (83,5 mg, 99%) como aceite amarillo. EM hallado: (M+H)⁺=348.

Ejemplo 161**(S)-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-N-fenilacetamida**

Una disolución CH₂Cl₂ (1 ml) del ejemplo 160 (18,6 mg, 0,054 mmol), anhídrido acético (50,6 μl, 10 eq) y trietilamina (74,6 μl, 10 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-55%-hexanos) para dar el ejemplo 161 (18,1 mg, 87%). EM hallado: (M+H)⁺=390.

Ejemplo 162**(S)-N-etil-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)anilina**

A una disolución de THF (1 ml) del ejemplo 161 (11,5 mg, 0,030 mmol) se añadió LiAlH₄ (12 mg, 10 eq). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se extinguió añadiendo lentamente NaOH 1 N y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20%-hexanos) para dar el ejemplo 162 (5,6 mg, 50%). EM hallado: (M+H)⁺=376.

Ejemplo 163**(S)-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metilo terc-butilcarbamate**

Una disolución de ClCH₂CH₂Cl (1 ml) del alcohol (14,7 mg, 0,054 mmol) de la reacción 144h, isocianato de terc-butilo (50,8 μl, 8 eq) y trietilamina (76 μl, 10 eq) se calentó a 120°C durante 15 h en un tubo sellado. El material bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de disolvente B del 85-100%) para dar el ejemplo 163 (11,2 mg, 56%). EM hallado: (M+H)⁺=372.

Ejemplo 164**(S)-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metilo fenilo carbonate**

30 Una disolución de ClCH₂CH₂Cl (1 ml) del alcohol (16 mg, 0,059 mmol) de la reacción 144h, cloroformiato de fenilo (29,6 μl, 4 eq) y trietilamina (41 μl, 5 eq) se calentó a 60°C durante 2 h en un tubo sellado. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente del disolvente B del 85-100%) para dar el ejemplo 164 (4,8 mg, 21%). EM hallado: (M+H)⁺=393.

Ejemplo 16535 **fenilcarbamato de (S)-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metilo**

Una disolución de ClCH₂CH₂Cl (1 ml) del alcohol (13,6 mg, 0,050 mmol) de la reacción 144h, cloroformiato de fenilo (21,9 μl, 4 eq) y trietilamina (35 μl, 5 eq) se calentó a 60°C durante 2 h en un tubo sellado. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente del disolvente B del 85-100%) para dar el ejemplo 165 (15,5 mg, 79%). EM hallado: (M+H)⁺=392.

40 **Ejemplo 166****fenilcarbamato de (S)-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metilo**

45 (166a) Una disolución de ClCH₂CH₂Cl (2 ml) del aldehído (68 mg, 0,252 mmol) de la reacción 144i y O-bencilhidroxilamina (110,4 mg, 4 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30%-hexanos) para dar la oxima (85,3 mg, 91%). EM hallado: (M+H)⁺=376.

(166b) A una disolución de ácido fórmico (10 ml) de la oxima (85,3 mg, 0,227 mmol) de la reacción 166a se añadió polvo de zinc (1 g, 68 eq) y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró para dar la amina bruta (51,3 mg). EM hallado: (M+H)⁺=272.

- 5 (166c) Una disolución de ClCH₂CH₂Cl (1,5 ml) de la amina (11,5 mg) de la reacción 166b, cloroformiato de fenilo (12 µl, 2 eq) y trietilamina (17,5 µl, 3 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de disolvente B del 75-95%) para dar el ejemplo 166 (5,7 mg, 34%, para 2 etapas). EM hallado: (M+H)⁺=392.

Ejemplo 167

10 (S)-1-terc-butil-3-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)urea

Una disolución de ClCH₂CH₂Cl (1,5 ml) de la amina (14 mg) de la reacción 166b y isocianato de terc-butilo (12 µl, 2 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de disolvente B del 75-95%) para dar el ejemplo 167 (4,7 mg, 24%, para 2 etapas). EM hallado: (M+H)⁺=371.

15 Ejemplo 168

(R,E)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-estiril-4,5-dihidro-1H-indazol

- Una disolución de THF 1 M de NaHMDS (5,59 ml, 3 eq) se añadió a bencilfosfonato de dietilo (1,48 g, 3,5 eq) en THF (50 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, entonces se enfrió hasta -78°C. El aldehído de la reacción 144i (503 mg, 1,86 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, y se extinguió con NH₄Cl saturado (100 ml). THF se evaporó a vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-15%-hexanos) dio el ejemplo 168 (401,5 mg, 63%). EM hallado: (M+H)⁺=345.
- 20

Ejemplo 169

(S)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

- 25 A una disolución de CH₂Cl₂ (5 ml) del aldehído (27,9 mg, 0,103 mmol) de la reacción 144i y bis(O-trimethylsilyl)etilenglicol (350 µl, 14 eq) se añadió TMSOTf (50 µl, 2,7 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-35%-hexanos) para dar el ejemplo 169 (30,9 mg, 95%). EM hallado: (M+H)⁺=315.

Ejemplo 170

30 (5S)-5-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

Una disolución de ClCH₂CH₂Cl (1 ml) del aldehído (17,8 mg, 0,066 mmol) de la reacción 144i, alcohol 2-hidroxilbencílico (11,7 mg, 1,4 eq), pTsOH.H₂O (3,4 mg, 0,27 eq) y Na₂SO₄ anhidro (69 mg) se calentó a 50°C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40%-hexanos) para dar el ejemplo 170 (6,1 mg, 25%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

35 Ejemplo 171

(S)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoamida

- (171a) Una mezcla del aldehído 144i (109 mg, 0,40 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (337 mg, 1,00 mmol) en acetonitrilo (3,3 ml) se calentó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 20% en hexanos) para proporcionar el éster alfa, beta insaturado intermedio como aceite (108 mg, 83%). EM hallado: (M+H)⁺=327. RMN-1H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,27 (s, 3 H) 1,81 (s, 3 H) 2,69 (d, J=16,00 Hz, 1 H) 2,80 (d, J=16,00 Hz, 1 H) 3,70 (s, 2 H) 5,80 (d, J=15,77 Hz, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 6,89 (d, J=15,77 Hz, 1 H) 7,12 -7,19 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,44 (dd, J=9,16, 5,09 Hz, 1 H).
- 40

- (171b) A una disolución del producto de reacción 171a (108 mg, 0,33 mmol) en metanol anhidro se añadió virutas de magnesio (81 mg, 3,30 mmol) que se habían secado previamente a 120°C durante la noche a vacío. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2,5 h, dando gradualmente una disolución casi homogénea. Entonces se añadió HCl acuoso 3 N (8 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, dando inicialmente una mezcla gelatinosa que se volvió gradualmente una disolución fluida tras la agitación, que se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, de acetato de etilo al 20% en hexanos a acetato de etilo al 50% en hexanos) proporcionó el éster como aceite (68 mg, 63%). EM hallado: (M+H)⁺=329. RMN-1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (s, 3H) 1,67-1,83 (m, 2H) 1,86 (s, 3 H) 2,19 -2,37
- 45
- 50

(m, 2 H) 2,54 (d, $J=16,00$ Hz, 1 H) 2,66 (d, $J=16,00$ Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 6,23 (s, 1 H) 7,14 (t, $J=8,39$ Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,39 -7,49 (m, 2 H)

5 (171c) Una mezcla turbia del producto de reacción 171b (68 mg, 0,21 mmol) en THF (4 ml) y hidróxido de litio acuoso 1 N (2,07 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 N. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró para dar el ácido carboxílico como aceite (64 mg, 99%). EM hallado: $(M+H)^+=315$

10 (171d) A una disolución del producto de reacción 171c (64 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (0,112 ml, 0,80 mmol), HATU (93 mg, 0,24 mmol), y 2-amino-1,3,4-tiadiazol (40 mg, 0,40 mmol). La mezcla se calentó a 45°C durante 3 h, entonces se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, de acetato de etilo al 90% en hexanos a acetato de etilo al 100%) proporcionó el compuesto del título como sólido blanco (68 mg, 86%). EM hallado: $(M+H)^+=398$. RMN-1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,20 (s, 3 H) 1,85 -1,98 (m, 5 H) 2,54 -2,74 (m, 3 H) 2,82 (d, $J=15,77$ Hz, 1 H) 6,21 (s, 1 H) 7,17 (dd, $J=8,39$ Hz, 2 H) 7,41 (dd, $J=8,65$, 4,58 Hz, 2 H) 7,51 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H).

Ejemplo 172

(S)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-N-(tiazol-2-il)propanoamida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto del título de ejemplo 171, sustituyendo 2-amino-1,3,4-tiadiazol por 2-aminotiazol. EM hallado: $(M+H)^+=397$. RMN-1H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,20 (s, 3 H) 1,79 -1,90 (m, 2 H) 1,91 (s, 3 H) 2,53 -2,68 (m, 3 H) 2,79 (d, $J=16,00$ Hz, 1 H) 6,23 (s, 1 H) 7,06 (d, $J=4,07$ Hz, 1 H) 7,17 (t, $J=8,65$ Hz, 2 H) 7,39 -7,50 (m, 4 H).

Ejemplo 173

(S)-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propanoamida

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto del título de ejemplo 171, sustituyendo 2-amino-1,3,4-tiadiazol por 4,5-dimetil-2-aminotiazol. EM hallado: $(M+H)^+=425$. RMN-1H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,20 (s, 3 H) 1,75 -1,86 (m, $J=8,65$, 6,10 Hz, 1 H) 1,87 -1,97 (m, 1 H) 1,91 (s, 3 H) 2,29 (s, 6 H) 2,50 -2,57 (m, 2 H) 2,62 (d, $J=16,28$ Hz, 1 H) 2,80 (d, $J=16,00$ Hz, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 7,19 (t, $J=8,65$ Hz, 2 H) 7,44 (dd, $J=9,16$, 4,58 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H).

Ejemplo 175

30 5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol

(175a) Se añadió NaH (3,52 g, 3,0 eq) a una disolución de (R)-(+)-3-cloro-1-fenil-1-propanol (5,00 g, 29,3 mmol) y yoduro de etilo (14,6 g, 3,0 eq) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Tras 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió cuidadosamente con H₂O (10 ml), se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El éter bruto se tomó para la etapa sin purificación.

35 (175b) Se añadió NaCN (4,31 g, 3,0 eq) a una disolución del éter bruto de la reacción 175a (6,30 g, 29,3 mmol) en DMSO (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 60°C durante 6 h entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Tras la adición de H₂O (10 ml) y EtOAc (400 ml), la mezcla se lavó con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 20%) proporcionó el nitrilo deseado (4,95 g, 89% para 2 etapas).

40 (175c) Una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexano (17,0 ml, 1,05 eq) se añadió a una disolución de N,N-diisopropilamina (2,38 g, 1,1 eq) en THF (80 ml) a -78°C. La mezcla se calentó hasta 0°C durante 0,5 h entonces se enfrió hasta -78°C. Una disolución del nitrilo de la reacción 175b (4,90 g, 25,9 mmol) en THF (20 ml) se añadió durante 20 minutos. Tras 1 h a -78°C, yoduro de metilo (4,05 g, 1,1 eq) se añadió. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se extinguió con NaHCO₃ saturado (30 ml) y se diluyó con EtOAc (800 ml), se lavó con agua (80 ml), salmuera (80 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 20%) dio el producto deseado (4,20 g, 80%). EM hallado: $(M+H)^+=204$.

50 (175d) Una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexano (14,1 ml, 1,2 eq) se añadió a una disolución de N,N-diisopropilamina (1,80 g, 1,2 eq) en THF (60 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h, entonces se enfrió hasta -78°C. Una disolución del nitrilo de la reacción 175c (3,00 g, 14,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió durante 20 minutos. Tras 0,5 h a -78°C, se añadió HMPA (12 ml, 5 eq). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. Tras la adición de 4-bromo-1-butenol (2,40 g, 1,2 eq), la mezcla se calentó hasta 0°C durante 1 h, se extinguió con NaHCO₃ saturado (30 ml) y se diluyó con EtOAc (600 ml). La mezcla se lavó con agua (60 ml), salmuera (60 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 20%) proporcionó el producto deseado (3,40 g, 89%). EM hallado: $(M+H)^+=258$.

(175e) Una disolución 1,5 M de DIBAL en tolueno (3,0 ml, 2,0 eq) se añadió gota a gota a una disolución del producto de la reacción 175d (514 mg, 2,00 mmol) en tolueno (5 ml) a -78°C. Tras 1 h a -78°C, se añadieron metanol (1 ml) y HCl 1 N (2 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (5 ml), NaHCO₃ saturado (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 10%) para dar el aldehído deseado (310 mg, 60%). EM hallado: (M+Na)⁺=283.

(175f) Se añadieron PdCl₂ (20 mg, 0,1 eq) y Cu(OAc)₂ a una disolución del aldehído de la reacción 175e (300 mg, 1,15 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (4,2 ml) y H₂O (0,6 ml). La mezcla se agitó bajo un balón de oxígeno durante 24 h, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) para dar la cetona deseada (212 mg, 67%). EM hallado: (M+Na)⁺=299.

(175g) Usando condiciones análogas a la reacción 1c, la cetona de la reacción 175f (6,30 g, 22,8 mmol) se convirtió en la cetona cíclica deseada como mezcla de 2:1 de dos diastereómeros (4,80 g, 82%). La separación mediante columna AS quiral (isocrática, *i*-PrOH/CO₂, 10/90) dio el diastereómero principal A (2,40 g, eluyente más rápido) y el diastereómero minoritario B (1,10 g, eluyente más lento). EM hallado: (M+Na)⁺=281.

(175h) En procedimientos análogos a las reacciones 1d-1e, el diastereómero principal A de la reacción 175g (2,40 g, 9,30 mmol) se convirtió en el ejemplo 175 (2,95 g, 84% para 2 etapas). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo 176

5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-((trimetilsilil)etnil)-4,5-dihidro-1H-indazol

(176a) Usando procedimientos similares a la reacción 135a-b, el compuesto del ejemplo 175 (1,00 g, 2,66 mmol) se convirtió en el alcohol deseado como mezcla 1:1 de dos isómeros (870 mg, 83% para 2 etapas). EM hallado: (M+H)⁺=395.

(175b) Usando un procedimiento análogo a la reacción 137a, el alcohol de la reacción 176a (870 mg, 2,21 mmol) se convirtió en la cetona deseada (600 mg, 69%). EM hallado: (M+H)⁺=393.

176c Se añadió NaH (24 mg, 3,0 eq, al 60% en aceite mineral) a una disolución de la cetona de la reacción 176b (78 mg, 0,200 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 10 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0°C. Una disolución de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (78 mg, 1,1 eq) en DMF (1 ml) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 h, se extinguió con NaHCO₃ saturado (2 ml), se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) para dar el triflato deseado (80 mg, 75%). EM hallado: (M+H)⁺=525.

(176d) Se añadieron yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,1 eq), (trimetilsilil)acetileno (10 mg, 1,4 eq) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (5 mg, 0,1 eq) se añadieron a una disolución del triflato de la reacción 176c (38 mg, 0,073 mmol) y trietilamina (22 mg, 3,0 eq) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo N₂ durante 2 h, se extinguió con NaHCO₃ saturado (2 ml), se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 20%) para dar el ejemplo 176 (24 mg, 70%). EM hallado: (M+H)⁺=473.

Ejemplo 178

5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-fenil-4,5-dihidro-1H-indazol

Una disolución 0,5 M de bromuro de fenilzinc en THF (0,23 ml, 3,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,0 mg, 0,2 eq) se añadieron a una disolución del triflato de la reacción 176c (20 mg, 0,038 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con NH₄Cl saturado (1 ml). Tras la adición de EtOAc (60 ml), la mezcla se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) para dar el ejemplo 178 (12 mg, 70%). EM hallado: (M+H)⁺=453.

Ejemplo 179

5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-carbonitrilo

Se añadieron bis(dibencilidenacetona)paladio (13 mg, 0,3 eq), difenilfosfinoferroceno (25 mg, 0,6 eq), zinc (20 mg, 4,0 eq) y cianuro de zinc (89 mg, 10 eq) se añadieron a una disolución del triflato de la reacción 176c (40 mg, 0,076 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla se calentó hasta 100°C bajo nitrógeno durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con NaHCO₃ saturado (2 ml). Tras la adición de EtOAc (80 ml), la mezcla se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) para dar el ejemplo 179 (10 mg, 33%). EM hallado: (M+H)⁺=402.

Ejemplo 180**6-cloro-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol**

5 (180a) Se añadieron carbonato de litio (12,7 mg, 1,0 eq) y cloruro de litio (51 mg, 7,0 eq) a una disolución del triflato de la reacción 176c (90 mg, 0,17 mmol) en THF (4 ml). Tras calentar a reflujo durante 0,5 h, se añadieron hexametilditestaño adicional (56 mg, 1,0 eq) en THF (2 ml) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg, 0,2 eq). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con NaHCO₃ saturado (4 ml). Tras la adición de EtOAc (80 ml), la mezcla se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) para dar el compuesto de estaño deseado (70 mg, 76%). EM hallado: (M+H)⁺=539.

10 (180b) Se añadió cloruro de cobre (II) (20 mg, 3,0 eq) a una disolución del compuesto de estaño de la reacción 180a (27 mg, 0,050 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se extinguió con NaHCO₃ saturado (2 ml). Tras la adición de EtOAc (80 ml), la mezcla se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (metanol/agua, del 70% al 100%, 30 minutos) para dar el ejemplo 180 (8 mg, 39%). EM hallado: (M+H)⁺=411.

15 **Ejemplo de referencia 181****(S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-feniletano-1,2-diona**

20 (181a) Una disolución del ejemplo 201 (360 mg, 1,00 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una disolución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,5 mmol, 1,5 eq) en THF (6 ml) a -78°C. Tras 0,5 h a -78°C, se añadió una disolución de (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina (458 mg, 2,0 eq) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y se extinguió con NH₄Cl saturado (2 ml). Tras la adición de EtOAc (200 ml), la mezcla se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 10% al 50%) para dar el alcohol deseado como mezcla 8:1 de dos diastereómeros (360 mg, 96%). EM hallado: (M+H)⁺=377.

25 (181b) Se añadió perclorato de hierro (III) hidratado (30 mg, 0,25 eq) a una disolución del alcohol de la reacción 181a (120 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 45°C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, del 0% al 30%) para dar el ejemplo 181 (30 mg, 25%). EM hallado: (M+H)⁺=375.

Ejemplos 182 y 183**1-(S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-hidroxilo-2-feniletanona**

30 La mezcla de alcoholes de la reacción 181a (240 mg, 0,67 mmol) se purificó mediante columna OD quiral (isocrática, iso-propanol/heptano, 15/85) para proporcionar el ejemplo 182 (120 mg, eluyente más rápido) y el ejemplo 183 (14 mg, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplos 184 y 185**2-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-2-ol**

35 (184a) Usando un procedimiento análogo a la reacción 1i, el enantiómero A del aldehído de la reacción 1h (60 mg, 0,212 mmol) se convirtió en el alcohol deseado como mezcla de dos diastereómeros (80 mg, 90%). EM hallado: (M+H)⁺=419.

(184b) Usando un procedimiento análogo a la reacción 144i, el alcohol de la reacción 184a (80 mg, 0,19 mmol) se convirtió en la cetona deseada (60 mg, 76%). EM hallado: (M+H)⁺=417.

40 (184c) En un procedimiento análogo a los ejemplos 25 y 26, la cetona de la reacción 184b (55 mg, 0,132 mmol) se convirtió en los ejemplos 184 (10,0 mg, 18%, eluyente más rápido en columna OD quiral) y 185 (7,0 mg, 12%, eluyente más lento). EM hallado: (M+H)⁺=433.

Ejemplo 186**1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ol**

45 Una disolución de éter 0,5 M de cloruro de 2-metil-2-fenilpropilmagnesio (5,16 ml, 10 eq) se añadió a una disolución del aldehído de la reacción 129e (66,1 mg, 0,258 mmol) en THF (10 ml). Tras 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con NH₄Cl saturada (10 ml) y agua (10 ml). Tras la evaporación de THF a vacío, el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, gradiente del 10% al 30%) dio el ejemplo 186 (67,4 mg, 67%) como mezcla 5:3 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=391.

50

Ejemplo 191**1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 186, el aldehído (53,5 mg, 0,209 mmol) de la reacción 129e se hizo reaccionar con cloruro de fenetilmagnesio para dar el ejemplo 191 (54,7 mg, 72%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=363.

Ejemplo 192**(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 186, el enantiómero del aldehído B (22,7 mg, 0,084 mmol) de la reacción 130a se hizo reaccionar con cloruro de fenetilmagnesio para dar el ejemplo 192 (23,8 mg, 75%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=377.

Ejemplo 193**(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metil-4-fenilpentan-2-ol**

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 186, el enantiómero del aldehído B (25,5 mg, 0,084 mmol) de la reacción 130a se hizo reaccionar con cloruro de 2-metil-2-fenilpropilmagnesio para dar el ejemplo 193 (18,9 mg, 50%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=405.

Ejemplo 194**(S)-5-((4S,6S)-4,6-dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

(194a) Se añadió TMSOTf (2,47 ml, 13,59 mmol) a una disolución de CH₂Cl₂ (15 ml) de piridina (1,0753 g, 1 eq) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla turbia resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La disolución transparente resultante se concentró para dar la sal deseada como cristal en agujas blanco (3,4 g, 83%).

(194b) A una disolución de CH₂Cl₂ (5 ml) de (2S,4S)-(+)-pentanodiol (209 mg, 2 mmol) se añadió la sal (1,90 g, 3,1 eq) de la reacción 194a a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 19 h, se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice y se concentró para dar el bis(O-trimetilsilil)éter bruto (0,40 g, 80%).

(194c) Usando un procedimiento análogo a la preparación del ejemplo 169, el aldehído de la reacción 144i (23 mg, 0,085 mmol) se hizo reaccionar con el bis(O-trimetilsilil)éter (0,24 g, 11 eq) de la reacción 194b para dar el compuesto del título (25 mg, 83%). EM hallado: (M+H)⁺=357.

Ejemplo 195**(S)-2,4-difluoro-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)benzoamida**

La amina (22 mg, 0,081 mmol) de la reacción 166b se mezcló con ácido 2,4-difluorobenzoico (17 mg, 1,3 eq), HOBt monohidratado (19 mg, 1,7 eq), clorhidrato EDCI (59 mg, 3,8 eq), DIPEA (100 µl, 7 eq) en MeCN (2 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 2,5 h, entonces se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de disolvente B del 70% al 100%) para dar el compuesto del título (4,5 mg, 14%). EM hallado: (M+H)⁺=412.

Ejemplo 196**(R)-5-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

Usando un procedimiento análogo a la preparación de ejemplo 169, el aldehído de la reacción 1h (22 mg, 0,077 mmol) se hizo reaccionar con bis(O-trimetilsilil)etilenglicol (380 µl, 20 eq) para dar el compuesto del título (16,3 mg, 64%). EM hallado: (M+H)⁺=329.

Ejemplo 197**(S)-5-((4R,5R)-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol**

(197a) Usando un procedimiento análogo a la reacción 194b, (2R,3R)-(-)-2,3-butanodiol (94 mg, 1 mmol) se convirtió en el bis(O-trimetilsilil)éter (221 mg, 94%).

(197b) Usando un procedimiento análogo a la preparación de ejemplo 169, el aldehído de la reacción 144i (16 mg, 0,059 mmol) se hizo reaccionar con el bis(O-trimetilsilil)éter (120 mg, 13 eq) de la reacción 197a para dar el compuesto del título (14,4 mg, 71%). EM hallado: (M+H)⁺=343.

Ejemplo 198**(R,E)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona**

5 A una disolución de CH₂Cl₂ (1 ml) del aldehído de la reacción *144i* (65 mg, 0,24 mmol), acetofenona (56,2 µl, 2 eq) y yoduro de magnesio (77,5 mg, 1,2 eq) se añadió piperidina (28,5 µl, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min., se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 12 g de gel de sílice de ISCO, gradiente del 0% al 40% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (48,7 mg, 55%). EM hallado: (M+H)⁺=373.

Ejemplos 199 y 200**3-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-hidroxi-1-fenilpropan-1-ona**

10 La mezcla del compuesto del título se aisló como subproductos de la preparación del ejemplo 198 mediante cromatografía en columna ultrarrápida. La mezcla se separó mediante HPLC quiral preparativa (columna Chiralcel OJ, 20x500 mm, IPA al 20%-heptano, 20 ml/min.) para dar los ejemplos 199 (13,6 mg, 15%, isómero que eluye rápido) y 200 (12,4 mg, 13%, isómero que eluye lento). EM hallado: (M+H)⁺=391 para ambos isómeros.

Ejemplo 201**(S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-feniletanona**

15 Una disolución de CH₂Cl₂ (8 ml) del ejemplo 145 (328,3 mg, 0,906 mmol) se hizo reaccionar con peryodinano de Dess-Martin (469,7 mg, 1,2 eq) a temperatura ambiente. Tras 2 h la reacción se extinguió añadiendo NaHSO₃ acuoso (1,4 M, 5 ml) y se agitó hasta que la suspensión turbia blanca se volvió una disolución transparente. La fase CH₂Cl₂ se separó, se lavó con NaHCO₃ saturada (5 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 12 g de gel de sílice de ISCO, del 0% al 25% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (303 mg, 93%). EM hallado: (M+H)⁺=361.

20

Ejemplo 202**1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ona**

Usando un procedimiento análogo a la preparación del ejemplo 201, el ejemplo 191 (48,5 mg, 0,134 mmol) se oxidó para dar el compuesto del título (45,3 mg, 94%). EM hallado: (M+H)⁺=361.

Ejemplo 203**2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol**

Una disolución de THF 3 M de bromuro de metilmagnesio (0,15 ml, 5,4 eq) se añadió a una disolución de THF (1 ml) del ejemplo 202 (30 mg, 0,083 mmol) a temperatura ambiente. Tras 2,5 h, la reacción se extinguió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 4 g de gel de sílice de ISCO, del 0% al 50% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (25,7 mg, 82%) como mezcla 1:1 de dos isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=377.

30

Ejemplo 204**1,1,1-trifluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol**

35 A una disolución de THF (1 ml) del ejemplo 202 (7 mg, 0,019 mmol) y trifluorometil-trimetilsilano (28 µl, 6,6 eq) a 0°C se añadió una disolución de THF 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (128 µl, 6,7 eq). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La HPLC mostró sólo aproximadamente el 10% de la conversión. Se añadió trifluorometil-trimetilsilano adicional (374 µl) y se completó la reacción en 1 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente del disolvente B del 80% al 100%) para dar el compuesto del título (2,4 mg, 29%) como mezcla 1:1 de dos isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=431.

Ejemplos 205 y 206**1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol**

40 La mezcla del ejemplo 191 (54,9 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna Chiralcel AD, 50x250 mm, IPA al 10%-heptano, 35 ml/min.) para dar los ejemplos 205 (20,4 mg, isómero que eluye rápido) y 206 (31,8 mg, isómero que eluye lento). EM hallado: (M+H)⁺=363 para ambos isómeros.

Ejemplo 207**1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ona**

Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 201, el ejemplo 186 (41 mg, 0,105 mmol) se oxidó para dar el compuesto del título (35,9 mg, 88%). EM hallado: (M+H)⁺=389.

Ejemplo 2085 **2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metil-4-fenilpentan-2-ol**

Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 203, el ejemplo 207 (10,8 mg, 0,0277 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio para dar el compuesto del título (9 mg, 61%) como mezcla de dos isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=405.

Ejemplo 20910 **3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-metil-5-fenilhexan-3-ol**

Una disolución de pentano 1,7 M de terc-butil-litio (0,56 ml, 0,952 mmol) se añadió a una disolución de éter (5 ml) de yodoetano (66,9 mg, 0,429 mmol) a -78°C. Tras 40 min. a -78°C, se añadió el ejemplo 207 (9,7 mg, 0,025 mmol). Tras 80 min., la mezcla se extinguió añadiendo NH₄Cl saturado (2 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La fase de acetato de etilo combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 4 g de gel de sílice de ISCO, del 0% al 20 % de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (3,5 mg, 33%). EM hallado: (M+H)⁺=419.

Ejemplo 210**(S)-1-terc-butil-3-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)urea**

20 (210a-b) Siguiendo condiciones análogas a 166a-b, el aldehído de la reacción 129e (100 mg, 0,39 mmol) se convirtió en la amina primaria (97 mg), que se tomó para la siguiente etapa sin purificación. EM hallado: (M+H)⁺=258.

(210c) Siguiendo condiciones análogas a la preparación del ejemplo 167, la amina (10 mg) de la reacción 210b se hizo reaccionar con isocianato de terc-butilo para dar el compuesto del título (6,1 mg, 44%). EM hallado: (M+H)⁺=357.

Ejemplo 21125 **(S)-1-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea**

Una disolución de THF (0,5 ml) de la amina (11 mg, 0,0428 mmol) de la reacción 210b y 1,1'-carbonildiimidazol (7,3 mg, 1 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cumilamina (6,2 mg, 1 eq). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 h, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 4 g de gel de sílice de ISCO, del 0% al 70 % de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (5,9 mg, 33%). EM hallado: (M+H)⁺=419.

Ejemplo 212**(S)-N-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-2-fenilacetamida**

Usando condiciones análogas a la preparación de ejemplo 195, la amina (13,8 mg, 0,0536 mmol) de la reacción 210b se acopló con ácido fenilacético para dar el compuesto del título (7,8 mg, 39%). EM hallado: (M+H)⁺=376.

35 **Ejemplo 213****(S)-N-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-1-fenilciclopropanocarboxamida**

Usando condiciones análogas a la preparación de ejemplo 195, la amina (14,8 mg, 0,0575 mmol) de la reacción 210b se acopló con ácido 1-fenil-1-ciclopropanocarboxílico para dar el compuesto del título (12,1 mg, 52%). EM hallado: (M+H)⁺=402.

40 **Ejemplo 214****(S)-3-(2,4-difluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-1-ol**

45 (214a) Se lavó hidruro de sodio (suspensión al 60% con aceite mineral, 148,7 mg, 3,72 mmol) con hexanos para eliminar el aceite. Se le añadió DMSO (10 ml) y yoduro de trimetiloxosulfonio (823 mg, 3,74 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h, el aldehído (118,6 mg, 0,46 mmol) de la reacción 129e en DMSO (2 ml) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 h entonces se extinguió con tampón fosfato pH 7 (20 ml) y se extrajo con

éter (2x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml) y se concentró para dar el epóxido bruto (109,6 mg, 88%). EM hallado: (M+H)⁺=271.

5 (214b) A una suspensión de éter (0,5 ml) de CuCN (2,7 mg, 0,75 eq) se añadió una disolución de éter 0,25 M de bromuro de 2,4-difluorobencilmagnesio (0,4 ml, 2,5 eq) a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 5 min., se añadió una disolución de THF (0,5 ml) del epóxido (10,8 mg, 0,040 mmol) de la reacción 214a a -10°C. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 h entonces se extinguió con metanol. Tras eliminar el disolvente a vacío, el residuo se trató con CH₂Cl₂ y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 4 g de gel de sílice de ISCO, del 0% al 40% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título (7,5 mg, 47%) como mezcla 2:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=399.

10 Ejemplo 215

(S)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)butan-2-ol

(215a) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 201, el ejemplo 214 (13,8 mg, 0,0346 mmol) se oxidó para dar la cetona (10,2 mg, 74%). EM hallado: (M+H)⁺=397.

15 (215b) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 203, la cetona (5,1 mg, 0,0129 mmol) de 215a se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio para dar el compuesto del título (3,3 mg, 62%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=413.

Ejemplo 216

(S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)propan-1-ol

20 Usando condiciones análogas a la reacción 214b, el epóxido (10,8 mg, 0,040 mmol) de la reacción 214a se hizo reaccionar con cloruro de 3-metoxibencilmagnesio para dar el compuesto del título (11,4 mg, 73%) como mezcla 2:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=393.

Ejemplo 217

(S)-3-(4-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-1-ol

25 Usando condiciones análogas a la reacción 214b, el epóxido (10 mg, 0,037 mmol) de la reacción 214a se hizo reaccionar con cloruro de 4-clorobencilmagnesio para dar el compuesto del título (1,9 mg, 13%) como mezcla 2:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=397, 399.

Ejemplo 218

(S)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-(3-metoxifenil)butan-2-ol

30 (218a) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 201, el ejemplo 216 (7,4 mg, 0,0189 mmol) se oxidó para dar la cetona (4,7 mg, 64%). EM hallado: (M+H)⁺=391.

(218b) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 203, la cetona (4,7 mg, 0,012 mmol) de la reacción 218a se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio para dar el compuesto del título (4,2 mg, 88%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=407.

Ejemplo 219

35 **(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-4-fenilbutan-2-ol**

(219a) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 201, el ejemplo 192 (5,3 mg, 0,014 mmol) se oxidó para dar la cetona (2,7 mg, 51%). EM hallado: (M+H)⁺=375.

40 (219b) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 203, la cetona (2,7 mg, 0,0072 mmol) de 219a se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio para dar el compuesto del título (2,2 mg, 79%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=391.

Ejemplo 220

(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dimetil-4-fenilpentan-2-ol

(220a) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 201, el ejemplo 193 (3,1 mg, 0,00766 mmol) se oxidó para la cetona (1,7 mg, 55%). EM hallado: (M+H)⁺=403.

45 (220b) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 203, la cetona (1,7 mg, 0,004 mmol) de 220a se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio para dar el compuesto del título (1,7 mg, 94%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=419.

Ejemplo 221**(S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ol**

5 Usando condiciones análogas a la reacción 214b, el epóxido (46,7 mg, 0,182 mmol) de la reacción 214a se hizo reaccionar con cloruro de 4-metoxibencilmagnesio para dar el compuesto del título (56,6 mg, 79%) como mezcla 2:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=393.

Ejemplo 222**(S)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-(4-metoxifenil)butan-2-ol**

(222a) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 201, el ejemplo 221 (27,1 mg, 0,069 mmol) se oxidó para dar la cetona (20,4 mg, 76%). EM hallado: (M+H)⁺=391.

10 (222b) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 203, la cetona (10,2 mg, 0,0261 mmol) de 222a se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio para dar el compuesto del título (6,8 mg, 64%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=407.

Ejemplo 223**(R)-1-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea**

15 (223a-b) Usando condiciones análogas a 166a-b, el aldehído de 129g (52,3 mg, 0,194 mmol) se convirtió en la amina bruta (58,1 mg). EM hallado: (M+H)⁺=272.

(223c) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 211, la amina (8 mg, 0,0295 mmol) de la reacción 223b se hizo reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol y cumilamina para dar el compuesto del título (4,6 mg, 36%). EM hallado: (M+H)⁺=433.

Ejemplo 224**(R)-1-terc-butil-3-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)urea**

Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 211, la amina (5,4 mg, 0,0199 mmol) de la reacción 223b se hizo reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol y terc-butilamina para dar el compuesto del título (2,6 mg, 35%). EM hallado: (M+H)⁺=371.

Ejemplo 225**(R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-1-fenilciclopropanocarboxamida**

Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 195, la amina (5,3 mg, 0,0195 mmol) de la reacción 223b se acopló con ácido 1-fenil-1-ciclopropanocarboxílico a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (2,3 mg, 28%). EM hallado: (M+H)⁺=416.

Ejemplo 226**(R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)tiazol-2-carboxamida**

35 (226a) A una disolución de etanol (3 ml) del éster etílico del ácido tiazol-2-carboxílico (213 mg, 1,355 mmol) se añadió KOH acuoso (2 M, 3,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h entonces se concentró, se acidificó con HCl acuoso (2 M, 3 ml). El cristal en agujas blanco resultante (43 mg) se recogió de la disolución mediante filtración.

(226b) Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 195, la amina (6,3 mg, 0,0232 mmol) de la reacción 223b se acopló con el ácido (3 mg, 1 eq) de la reacción 226a para dar el compuesto del título (2 mg, 22%). EM hallado: (M+H)⁺=383.

Ejemplo 227**(R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-2-fenilacetamida**

40 Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 195, la amina (6,5 mg, 0,024 mmol) de la reacción 223b se acopló con ácido fenilacético a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (2,3 mg, 25%). EM hallado: (M+H)⁺=390.

Ejemplo 228**(S)-1-bencil-3-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)urea**

Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 211, la amina (14,5 mg, 0,056 mmol) de la reacción 223b se hizo reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol y bencilamina para dar el compuesto del título (7,8 mg, 35%). EM hallado: (M+H)⁺=391.

5 **Ejemplo 229****(S)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)pentan-3-ol**

Usando condiciones análogas a la preparación del ejemplo 209, la cetona (7 mg, 0,018 mmol) de la reacción 215a se convirtió en el compuesto del título (1,5 mg, 20%) como mezcla 1:1 de isómeros. EM hallado: (M+H)⁺=427.

Ejemplo de referencia 23010 **(R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-1-carboxamida**

(230a) Una disolución de éter 3 M de bromuro de metilmagnesio (5,07 ml, 1,3 eq) se añadió a una disolución del nitrilo de la reacción 175d (3,00 g, 11,7 mmol) en benceno (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se extinguió cuidadosamente con HCl 1 N (50 ml). Tras agitar durante 30 min., la mezcla se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3x300 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. Los análisis de HPLC y CL-EM indicaron que la cetona deseada es el producto minoritario mientras que la mayor parte del material es el compuesto intermedio de imina. El material bruto se agitó en THF (150 ml) y HCl 2 N (100 ml) a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción estaba incompleta. Se añadió HCl concentrado (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a reflujo durante 1 h, entonces se concentró a vacío. El residuo se absorbió en EtOAc (300 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, gradiente del 0% al 10%) dio la metilcetona deseada como un líquido incoloro (2,18 g, 68%). EM hallado: (M+Na)⁺=297.

(230b) A una disolución de la cetona (2,15 g, 7,85 mmol) de la reacción 230a en *N,N*-dimetilacetamida (100 ml) y agua (15 ml) se añadieron PdCl₂ (278 mg, 0,2 eq) y Cu(OAc)₂ (695 mg, 0,5 eq). La mezcla se agitó con balón de oxígeno a presión durante tres días, se diluyó con salmuera (100 ml) y HCl 1 N (100 ml), y se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, gradiente del 5% al 25%) dio la dicetona deseada (2,05 g, 90%). EM hallado: (M+Na)⁺=313.

(230c) Se añadieron piperidina (1,37 ml, 2 eq) y HOAc (0,797 ml, 2 eq) a una disolución de la dicetona (2,02 g, 6,97 mmol) de la reacción 230b en THF (20 ml). Tras calentar a reflujo, el sólido resultante pasó a ser una disolución homogénea. Tras 20 h a reflujo, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se enjuagó con éter. Se concentró el filtrado. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, gradiente del 5% al 25%) separó la ciclohexenona deseada (una mezcla de dos diastereómeros) del material de partida sin reaccionar (592 mg, 29%). La mezcla de productos se separó adicionalmente usando HPLC en fase inversa de Sunfire (gradiente del disolvente B del 60% al 90%) para dar un isómero que eluye rápido (556,9 mg, 29%) y un isómero que eluye lento (476,2 mg, 25%). EM hallado: (M-EtOH+H)⁺=227 para ambos isómeros. Se demostró que el isómero que eluye rápido era la (R)-4-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-3,4-dimetilciclohex-2-enona deseada mediante conversión química para dar el ejemplo 36.

(230d) A una disolución del isómero que eluye rápido (423 mg, 1,56 mmol) de la reacción 230c en éter (20 ml) se añadió formiato de etilo (346 mg, 3 eq), sodio (500 mg, se lavó con hexano después éter) y etanol (0,25 ml). La mezcla se agitó durante 18 h. Tras eliminar el exceso de sodio con unas pinzas, la mezcla se extinguió con HCl 1 N (20 ml), salmuera (20 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se enjuagó con éter. Se concentró el filtrado para dar el ceto-aldehído deseado (469 mg, 100%), que existe como forma enólica, como un líquido rojo.

230e A una disolución del enol (15,1 mg, 0,050 mmol) de la reacción 230d en HOAc (2 ml) se añadieron clorhidrato de semicarbizida (6,8 mg, 1,2 eq) y acetato de sodio (5,0 mg, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a 70°C durante 2 h, se concentró y se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente del disolvente B del 70% al 100%) para dar el ejemplo 230 como sólido blanco (3,9 mg, 23%). EM hallado: (M+H)⁺=340.

50 **Ejemplo 231****(R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-indazol**

A una disolución del enol (22 mg, 0,073 mmol) de la reacción 230d en HOAc (2 ml) se añadió 2-hidrazinbenzotiazol (9,5 mg, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, se concentró y se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, gradiente del 0% al 15%) para dar el ejemplo 231 como un líquido amarillo (20,7 mg, 76%). EM hallado: $(M+H)^+=373$.

Ejemplo 234

(5R)-1-(2,5-difluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

- 5 Usando un procedimiento análogo a la reacción del ejemplo 231, el enol (15,6 mg, 0,052 mmol) de la reacción 230d se hizo reaccionar con 2,5-difluorofenilhidrazina para dar el ejemplo 234 (2,5 mg, 12%). EM hallado: $(M+Na)^+=409$.

Ejemplo 235

(5R)-1-(2,4-difluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

- 10 A una disolución del enol (20 mg, 0,067 mmol) de la reacción 230d en HOAc (2 ml) se añadieron clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazina (14,5 mg, 1,2 eq) y acetato de sodio (6,6 mg, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, gradiente del 0% al 15%) para dar el ejemplo 235 como un líquido amarillo (18,6 mg, 68%). EM hallado: $(M+Na)^+=409$.

Ejemplo 236

(R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

- 15 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 231, el enol (21 mg, 0,070 mmol) de la reacción 230d se hizo reaccionar con 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina para dar el ejemplo 236 (21,2 mg, 71%). EM hallado: $(M+H)^+=425$.

Ejemplo 239

(5R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-1-(2-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

- 20 Usando un procedimiento análogo al ejemplo 235, el enol (22 mg, 0,073 mmol) de la reacción 230d se hizo reaccionar con clorhidrato de 2-fluorofenilhidrazina para dar el ejemplo 239 (3,8 mg, 13%). EM hallado: $(M+H)^+=391$.

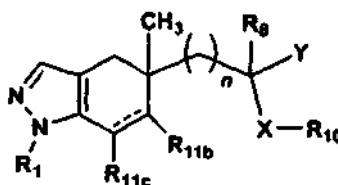
Ejemplo 240

(R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletíl)-1-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 235, el enol (22 mg, 0,073 mmol) de la reacción 230d se hizo reaccionar con clorhidrato de 3-fluorofenilhidrazina para dar el ejemplo 240 (3,2 mg, 11%). EM hallado: $(M+H)^+=391$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

---- es un doble enlace;

5 n es 0, 1, ó 2;

R_1 es fenilo sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, metilo, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano y CF_3 ;

R^{11b} y R_{11c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} sustituido y cicloalquilo C_{3-7} ;

10 X es un enlace, alquileo, $-N(R_{14})-$, $-N(R_{14})$ alquileo-, $-N(R_{14})C(O)-$, $-O$ alquileo-, $-NR_{15}C(O)NR_{16}-$, $-S(O)_t-$, $-OC(O)N(R_{14})-$, $-OC(O)O-$, o $C(=O)N(R_{14})$;

Y es (i) hidrógeno o OR_{12} ; o (ii) Y se toma junto con R_8 para formar oxo;

R_1 es arilo o heteroarilo sustituido con 1-3 grupos seleccionados de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, OR_a , NR_aR_b , $C(=O)NR_aR_b$, $S(O)_sR_c$, $NR_aS(O)_sR_c$, $S(O)_pNR_aR_b$ y cicloalquilo C_{3-5} ;

15 R_8 es (i) hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido; o (ii) R_8 se toma junto con Y para formar oxo;

R_{10} es (i) hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido; o (ii) cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo; dicho cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido con desde una hasta el número máximo de posiciones sustituibles con sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano alquilo C_{1-6} , oxo, N-óxido, alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido, OR_d , NR_dR_e , $C(=O)R_d$, CO_2R_d , $-O-C(=O)NR_dR_e$, $C(=O)NR_dR_e$, $-O-C(=O)R_d$, $NR_dC(=O)R_e$, $NR_dC(O)OR_e$, $NR_dC(S)OR_e$, $S(O)_vR_f$, $NR_dS(O)_vR_f$, $S(O)_vNR_dR_e$, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo;

20 R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , o acetilo;

25 R_{14} , R_{15} y R_{16} cada vez que aparecen se seleccionan independientemente de (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; o (ii) R_{15} se toma junto con R_{16} para formar un anillo de heteroarilo o heterociclo;

30 R_a , R_b , R_d y R_e cada vez que aparecen se seleccionan independientemente de (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; o (ii) R_a se toma junto con R_b y/o R_d se toma junto con R_e para formar un anillo de heteroarilo o heterociclo;

R_c y R_f cada vez que aparecen se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo;

35 v es 1 ó 2; y

p , t y s se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

y en la que, a menos que se defina lo contrario, en las definiciones anteriores:

alquilo denota alquilo C_{1-12} ;

alquenilo denota alquenilo C_{2-12} ;

alquinilo denota alquinilo C_{2-12} ;

40 alquileo denota un grupo hidrocarburo bivalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

cicloalquilo denota un anillo de hidrocarburo completamente saturado o parcialmente insaturado de 3 a 9 átomos de carbono;

45 arilo denota fenilo, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, cada uno de los cuales puede estar unido a un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo condensado o espiro, o a un anillo de heterociclo o heteroarilo condensado;

heterociclo denota un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros, grupo bicíclico de 7 a 11 miembros, o grupo tricíclico de 10 a 15 miembros no aromático, en el que al menos uno de los anillos en cada grupo tiene al menos un átomo de O, S o N;

50 heteroarilo denota un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros, grupo bicíclico de 9 ó 10 miembros, o grupo tricíclico de 11 a 14 miembros aromático, teniendo cada grupo al menos un átomo de O, S o N en al menos un anillo; y

sustituyentes para un grupo alquilo sustituido, alquenilo sustituido o alquinilo sustituido son 1-3

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilen C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilen C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a y R_b se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alqueno, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un heterociclo o heteroarilo, y R_c se selecciona de los mismos grupos que R_a y R_b pero no es hidrógeno, y en el que cada grupo R_a y R_b cuando son distintos de hidrógeno, y cada grupo R_c opcionalmente tiene hasta tres sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de R_a, R_b y/o R_c, seleccionándose dicho(s) sustituyente(s) del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₆), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, N(CH₃)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₆), C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilen C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquilen C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxilo, benciloxilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es un enlace, alqueno o -N(R₁₄)-;

R₈ es (i) hidrógeno, CF₃, o CH₃; o (ii) R₈ se toma junto con Y para formar oxo.

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en: (i) hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido y cicloalquilo C₃₋₆; o (ii) ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilsulfonilo, naftilo, quinolinilo, pirrolilo, piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, 1,3-dihidroisobenzofurilo y benzofurilo, cada grupo de los cuales está sustituido opcionalmente además en de una hasta el número máximo de posiciones sustituibles con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, CN, NR_dR_e, N-óxido, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, OH, Oalquilo C₁₋₆, OCF₃, CF₃, fenilo, pirrolilo, morfolinilo, -O(fenilo opcionalmente sustituido) o -O(bencilo opcionalmente sustituido); o (iii) R₈ se combina con R₁₀ para formar benzodioxinilo o dioxolanilo; y R₁₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -C(O)alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es un enlace, metileno, etileno, butileno o -N(R₁₄)-;

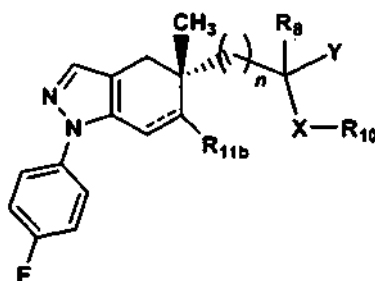
R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, acetilo, alqueno C₂₋₆ y -OC(O)NHalquilo C₁₋₆;

R₁₄ se selecciona de hidrógeno, etilo y -C(O)Me;

R_d y R_e son independientemente (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido; o (ii) R_d se toma junto con R_e para formar un anillo de heteroarilo o heterociclo;

R_f se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es un enlace;

Y es -Oalquilo C₁₋₆ o -Oalqueno C₂₋₆;

R₈ es hidrógeno;

R₁₀ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido;

R_{11b} es hidrógeno, acetilenilo, ciano, cloro o alquilo C₁₋₆; y

n es 1.

6. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es -NH-;

Y se toma junto con R₈ para formar oxo;

R₁₀ es un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido;

5 R_{11b} es alquilo C₁₋₆; y

n es 2.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

(i)

- 10 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol);
 (1-(4-fluorofenil)-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-[4-(metiloxi)fenil]etanol);
 (1-(4-fluorofenil)-3-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]propan-2-ol);
 (1-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]hex-5-en-2-ol);
 15 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-naftalen-1-iletanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-naftalen-2-iletanol);
 (1-bifenil-2-il-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(3-tienil)etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(2-tienil)etanol);
 20 (1-(1-benzotien-3-il)-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanona);
 (1-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fenilpropan-2-ol);
 (1,1,1-trifluoro-3-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fenilpropan-2-ol);
 25 (2-[(5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol);
 2-[(5S)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol);
 (2-[(5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(2-tienil)etanol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 30 ((5R)-5-(2-(benciloxi)-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-fenil-2-propoxietil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-(aliloxi)-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-isopropoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-ciclobutoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 35 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-(naftalen-1-il)etil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-(4-fluorofenil)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-feniletil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (1-(bifenil-3-il)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 40 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-m-toliletanol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-m-toliletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (1-(3-fluorofenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-(3-fluorofenil)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metoxifenil)etanol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 45 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-o-toliletanol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-o-toliletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-o-toliletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(3-metoxifenil)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(3-metiltiofen-2-il)etanol);
 50 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(5-metiltiofen-2-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(tiazol-2-il)etanol);
 (1-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)but-3-in-2-ol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(piridin-2-il)etanol);
 ((R)-5-(2-etoxi-2-(piridin-2-il)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 55 (1-óxido de 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-hidroxietil)piridina);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(piridin-3-il)etanol);
 (1-(2,6-dimetilfenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metilnaftalen-1-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metoxinaftalen-1-il)etanol);
 60 (1-(2,6-dimetoxifenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 (1-ciclopentil-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-(morfolinometil)fenil)etanol);

- (1-(2-clorofenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 ((5R)-5-(2-(2-clorofenil)-2-etoxietil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 5 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etanol);
 (2-(1-etoxi-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-4-metiltiazol);
 (1-ciclohexil-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 ((5R)-5-(2-ciclohexil-2-etoxietil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-fenilpentan-2-ol);
 (2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletanol);
 10 (5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-il)metanol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-6-(metoximetil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (pivalato de ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-il)metilo);
 (5R)-5-(2-etoxi-2-feniletel)-6-etil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 15 ((5R)-6-(difluoroxil)etil)-5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletanol);
 (2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletanol);
 (5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 20 ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina);
 ((R)-5-(2-(4-fluorofenil)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-N-bencil-2-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanoamina);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-fenilalil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 25 ((R,E)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-(naftalen-1-il)vinil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)3-fenilpropan-1-ol);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5-((R)-1-metoxi-3-fenilpropil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ol);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5-(R)-1-metoxi-3-metil-3-fenilbutil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 30 ((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ona);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(feniltiometil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(fenilsulfonilmetil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(fenilsulfonilmetil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (carbamato de (S)-alil-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-ilo);
 35 (carbamato de (S)-bencil-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-ilo);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-N-(2-fenilpropan-2-il)-4,5-dihidro-1H-indazol-5-carboxamida);
 ((S)-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)anilina);
 ((S)-N-etil-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)anilina);
 (terc-butilcarbamato de (S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metilo);
 40 (fenilcarbamato de (S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metilo);
 ((S)-1-terc-butil-3-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)urea);
 ((R,E)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-estiril-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 45 ((5S)-5-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoamida);
 ((S)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-N-(tiazol-2-il)propanoamida);
 ((S)-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propanoamida);
 (5-((R)-2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (5-((R)-2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-((trimetilsilil)etil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 50 (5-((R)-2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-6-fenil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (5-((R)-2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-carbonitrilo);
 (6-cloro-5-((R)-2-etoxi-2-feniletel)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-hidroxilo-2-feniletanona);
 (2-(benzo[b]tiifen-3-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-2-ol);
 55 (1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ol);
 (1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metil-4-fenilpentan-2-ol);
 ((S)-5-((4S,6S)-4,6-dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 60 ((S)-2,4-difluoro-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)benzoamida);
 ((R)-5-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-5-((4R,5R)-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R,E)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona);
 (3-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-hidroxilo-1-fenilpropan-1-ona);
 65 ((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-feniletanona);
 (1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ona);

- (2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol);
 (1,1,1-trifluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol);
 (1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol);
 (1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ona);
 (2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metil-4-fenilpentan-2-ol);
 (3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-metil-5-fenilhexan-3-ol);
 ((S)-1-terc-butil-3-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)urea);
 ((S)-1-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea);
 ((S)-N-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-2-fenilacetamida);
 ((S)-N-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-1-fenilciclopropanocarboxamida);
 ((S)-3-(2,4-difluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-1-ol);
 ((S)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)butan-2-ol);
 ((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)propan-1-ol);
 ((S)-3-(4-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-1-ol);
 ((S)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-(3-metoxifenil)butan-2-ol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-4-fenilbutan-2-ol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dimetil-4-fenilpentan-2-ol);
 ((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ol);
 ((S)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-(4-metoxifenil)butan-2-ol);
 ((R)-1-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea);
 ((R)-1-terc-butil-3-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)urea);
 ((R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-1-fenilciclopropanocarboxamida);
 ((R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)tiazol-2-carboxamida);
 ((R)-N-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-2-fenilacetamida);
 ((S)-1-bencil-3-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)urea);
 ((S)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)pentan-3-ol);
 ((R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(2,5-difluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol); o
 ((5R)-1-(2,4-difluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(2-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol); y
 ((R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol); o

(ii) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (i).

8. Un compuesto según la reivindicación 7 seleccionados de:

- (i)
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol);
 (1-(4-fluorofenil)-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-[4-(metiloxi)fenil]etanol);
 (1-(4-fluorofenil)-3-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]propan-2-ol);
 (1-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]hex-5-en-2-ol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-naftalen-1-iletanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-naftalen-2-iletanol);
 (1-bifenil-2-il-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(3-tienil)etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(2-tienil)etanol);
 (1-(1-benzotien-3-il)-2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]etanol);
 (2-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanona);
 (1-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fenilpropan-2-ol);
 (1,1,1-trifluoro-3-[(5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fenilpropan-2-ol);
 (2-[(5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-feniletanol);
 (2-[(5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il]-1-(2-tienil)etanol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-(benciloxi)-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-fenil-2-propoxietil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-(aliloxi)-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (metilcarbamato de 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-feniletilo);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-isopropoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-ciclobutoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-(naftalen-1-il)etil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-(4-fluorofenil)-2-metoxietil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-(4-fluorofenil)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-6-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-feniletil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);

- (1-(bifenil-3-il)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-m-toliletanol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-m-toliletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 5 (1-(3-fluorofenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-(3-fluorofenil)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metoxifenil)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metoxifenil)etanol);
 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-(2-metoxifenil)etil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-o-toliletanol);
 10 ((5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-o-toliletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-o-toliletil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(3-metoxifenil)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(3-metiltiofen-2-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(5-metiltiofen-2-il)etanol);
 15 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(tiazol-2-il)etanol);
 (1-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-il)but-3-in-2-ol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(piridin-2-il)etanol);
 ((R)-5-(2-etoxi-2-(piridin-2-il)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (1-óxido de 2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-hidroxietil)piridina);
 20 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(piridin-3-il)etanol);
 (1-(2,6-dimetilfenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metilnaftalen-1-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-metoxinaftalen-1-il)etanol);
 (1-(2,6-dimetoxifenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 25 (1-ciclopentil-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(2-(morfolinometil)fenil)etanol);
 (1-(2-clorofenil)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 ((5R)-5-(2-(2-clorofenil)-2-etoxietil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 30 (2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etanol);
 (2-(1-etoxi-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-4-metiltiazol);
 (1-ciclohexil-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etanol);
 ((5R)-5-(2-ciclohexil-2-etoxietil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-il)metanol);
 35 ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-6-etil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-6-(difluorometil)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-(2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-5-(2-(benciloxi)etil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 40 ((R,E)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5-(2-(naftalen-1-il)vinil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-feniletanol);
 ((R)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5-((R)-1-metoxi-3-fenilpropil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ol);
 45 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5-((R)-1-metoxi-3-metil-3-fenilbutil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ona);
 ((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-5,6-(feniltiometil)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (terc-butylcarbamato de (S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metilo);
 ((S)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 50 ((S)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoamida);
 ((S)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-N-(tiazol-2-il)propanoamida);
 (5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-6-etinil-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-6-carbonitrilo);
 55 (6-cloro-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 (2-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-((R)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-2-ol);
 (1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metil-3-fenilbutan-1-ol);
 (1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol);
 60 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metil-4-fenilpentan-2-ol);
 ((S)-5-((4S,6S)-4,6-dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-2,4-difluoro-N-((1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)benzoamida);
 ((R)-5-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((S)-5-((4R,SR)-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 65 ((R,E)-3-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona);
 (3-((S)-1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-hidroxilo-1-fenilpropan-1-ona);

- 5
10
15
- ((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-feniletanona);
 (2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol);
 (1,1,1-trifluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fenilbutan-2-ol);
 (1-((S)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenilpropan-1-ol);
 ((S)-1-((1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)metil)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea);
 ((S)-3-(2,4-difluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)propan-1-ol);
 ((S)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)butan-2-ol);
 ((S)-2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-(3-metoxifenil)butan-2-ol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-4-fenilbutan-2-ol);
 ((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dimetil-4-fenilpentan-2-ol);
 ((R)-1-(2-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)etil)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea);
 ((S)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1H-indazol-5-il)pentan-3-ol);
 ((R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-1-(2,5-difluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-5,6-dimetil-1-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-indazol);
 ((5R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(2-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol); y
 ((R)-5-((R)-2-etoxi-2-feniletil)-1-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-4,5-dihidro-1H-indazol); o

(ii) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (i).

20 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en terapia.

25 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso para tratar una enfermedad o un trastorno inflamatorio o inmunitario; en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, xenoinjerto de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o Sjorgen, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano, vitíligo, alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre y alveolitis; hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis por contacto, urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias, fiebre del heno, rinitis alérgica y enteropatía sensible al gluten, artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary, restenosis, estenosis y arterosclerosis, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, péñfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, psoriasis, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada acompañada de quimioterapia, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

45 12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de rechazo de trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad pulmonar crónica.

50 13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un fármaco para el tratamiento de rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, xenoinjerto de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I y tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o Sjorgen, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, glomerulonefritis, escleroderma, morfea, liquen plano, vitíligo, alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, y alveolitis; hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis por contacto, urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias, fiebre del heno, rinitis alérgica y

5 enteropatía sensible al gluten, artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary, restenosis, estenosis y arterosclerosis, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, psoriasis, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada acompañada de quimioterapia, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemias y linfomas en 10 adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.