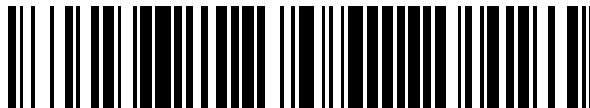


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 877**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/54** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61K 31/4162** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07825488 .5**  
96 Fecha de presentación: **17.10.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2089367**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **COMPUESTOS DE PIRAZOLINA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES.**

30 Prioridad:  
**31.10.2006 US 863606 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73 Titular/es:  
**PFIZER PRODUCTS INC.  
EASTERN POINT ROAD  
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:  
**MEYERS, Marvin Jay;  
ARHANCET, Graciela Barbieri;  
CHEN, Xiangyang;  
HOCKERMAN, Susan Landis;  
LONG, Scott, Allen;  
MAHONEY, Matthew, William;  
REITZ, David, Bruce y  
RICO, Joseph Gerace**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 375 877 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolina como antagonistas de receptores de mineralocorticoides

### Campo de la invención

5 La presente invención comprende una clase de compuestos de pirazolina que tienen la estructura de Fórmula II y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula II. La presente invención también comprende un compuesto de Fórmula II para usar en procedimientos de tratamiento de un sujeto.

### Antecedentes de la invención

10 La hipertensión afecta a aproximadamente el 20% de la población adulta en países desarrollados. En la población adulta de 60 años de edad o mayores, este porcentaje se incrementa a aproximadamente del 60% al 70%. La hipertensión también se asocia con un mayor riesgo de otras complicaciones fisiológicas que incluyen apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y alteración renal. Aunque están disponibles varios fármacos antihipertensivos en diversas categorías farmacológicas, la eficacia y la seguridad de tales fármacos puede variar de un paciente a otro.

15 Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides son una clase de fármacos que pueden usarse para tratar la hipertensión y/o complicaciones fisiológicas relacionadas (Jewell, C. W., y col., Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (2006) Vol. 4, págs. 129-153). Los mineralocorticoides, tales como aldosterona, están implicados en la regulación del balance de sales y agua en mamíferos. La activación del receptor de mineralocorticoides puede inducir hipertensión y provocar otros efectos cardiovasculares y fisiológicos perjudiciales. Actualmente están disponibles dos antagonistas del receptor de mineralocorticoides, espironolactona (ALDACTONE™) y eplerenona (INSPRA™), y están indicados para el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca (Baxter, J. D., y col., Molecular and Cellular Endocrinology (2004) Vol. 217, págs. 151-165).

25 Es deseable la identificación de compuestos adicionales que sean antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Tales compuestos pueden utilizarse para tratar a sujetos que padecen o son susceptibles de padecer hipertensión y/o problemas fisiológicos relacionados y ampliar adicionalmente la variedad de opciones de tratamiento disponibles para tales sujetos. Tanto la espironolactona como la eplerenona tienen una estructura esteroidea. La presente invención se refiere particularmente a antagonistas del receptor de mineralocorticoides que son compuestos no esteroideos. El uso de un antagonista no esteroideo del receptor de mineralocorticoides proporciona potencialmente ciertas ventajas sobre un antagonista esteroideo del receptor de mineralocorticoides incluyendo, por ejemplo, una mejora adicional de la selectividad con respecto a los receptores de hormonas sexuales; una síntesis química menos compleja y costosa; y similares.

30 Se han descrito en la bibliografía pirazoles tricíclicos. Por ejemplo:

el documento WO 06/086358 (publicado el 17 de agosto de 2006) describe una clase de pirazoles tricíclicos como inhibidores de quinesina mitótica.

35 Se han descrito en la bibliografía compuestos no esteroideos útiles como antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Por ejemplo:

El documento WO 06/076202 (publicado el 20 de julio de 2006) describe una clase de imidazol carboxamidas como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

El documento WO 06/012642 (publicado el 2 de febrero de 2006) describe una clase de pirrol carboxamidas como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

40 El documento WO 04/052847 (publicado el 24 de junio de 2004) describe una clase de dibenzosuberanos como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

El documento WO 05/066161 (publicado el 21 de julio de 2005) describe una clase de dibenzosuberanos como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

45 El documento WO 03/078394 (publicado el 25 de septiembre de 2003) describe una clase de 3,3-bisaril oxindoles como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

El documento WO 05/097118 (publicado el 20 de octubre de 2005) describe una clase de 4-aril-1,4-dihidropiridinas como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

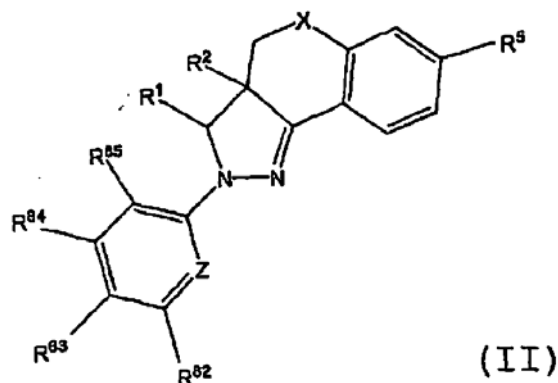
El documento WO 04/067529 (publicado el 12 de agosto de 2004) describe una clase de 3-bencil indoles como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

50 El documento WO 06/077821 (publicado el 27 de julio de 2006) describe clases de benzoxazinonas y tetrahydroquinolinas como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

El documento WO 06/010142 (publicado el 26 de enero de 2006) describe una clase de aril benzoxazinonas/tionas como antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

### Sumario de la invención

55 En una realización, la invención comprende una clase de compuestos que tienen la estructura de Fórmula II:



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{82}$ ,  $R^{83}$ ,  $R^{84}$ ,  $R^{85}$ , Z y X son como se definen en la Descripción Detallada de la Invención.

5 En otra realización, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II para usar en procedimientos para tratar una afección en un sujeto. Las afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen afecciones cardiovasculares (incluyendo hipertensión e insuficiencia cardiaca), afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares, retinopatía, neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores y similares.

15 En otra realización, la invención comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II en combinación con otro compuesto farmacéuticamente activo para usar en procedimientos para tratar una afección en un sujeto. Las afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen afecciones cardiovasculares (incluyendo hipertensión e insuficiencia cardiaca), afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares, retinopatía, neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores y similares.

20 En otra realización, la invención comprende el uso de un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un sujeto. Las afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen afecciones cardiovasculares (incluyendo hipertensión e insuficiencia cardiaca), afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares, retinopatía, neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores y similares.

### 25 Descripción detallada de la invención

#### A. Abreviaturas y Definiciones

Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, el símbolo "δ" se refiere a un desplazamiento químico de  $^1\text{H}$  RMN.

30 Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, la abreviatura "a" se refiere a una señal de  $^1\text{H}$  RMN ancha.

Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, la abreviatura "d" se refiere a un pico de  $^1\text{H}$  RMN tipo doblete.

Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, la abreviatura "dd" se refiere a un pico de  $^1\text{H}$  RMN tipo doblete de dobletes.

La abreviatura "EMAR" se refiere a Espectroscopía de Masas de Alta Resolución (exploración por electronebulización por ionización positiva).

35 La abreviatura "m/z" se refiere a un pico del Espectro de masas.

Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, la abreviatura "m" se refiere a un pico de  $^1\text{H}$  RMN tipo multiplete.

Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, la abreviatura "c" se refiere a un pico de  $^1\text{H}$  RMN tipo cuadruplete.

Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, la abreviatura "s" se refiere a un pico de  $^1\text{H}$  RMN tipo singlete.

Como se usa con respecto a  $^1\text{H}$  RMN, la abreviatura "t" se refiere a un pico de  $^1\text{H}$  RMN tipo triplete.

40 El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado, de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente que sólo contiene carbono e hidrógeno) que contiene, en una realización, de aproximadamente uno a

- aproximadamente veinte átomos de carbono, en otra realización de aproximadamente uno a aproximadamente doce átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente diez átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente ocho átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente seis átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente tres a aproximadamente seis carbonos; en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente 4 carbonos, en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente tres carbonos; y en otra realización, de aproximadamente uno a aproximadamente dos átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo (también conocido como vinilo), alilo, propenilo (incluyendo 1-propenilo y 2-propenilo) y butenilo (incluyendo 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo). El término "alquenilo" incluye sustituyentes que tienen orientaciones "*cis*" y "*trans*", o como alternativa, orientaciones "*E*" y "*Z*".
- 5 El término "alquenilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo, de cadena lineal o ramificada, que contiene uno o más dobles enlaces y de aproximadamente dos a aproximadamente veinte átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente doce átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente seis átomos de carbono; en otra realización, de aproximadamente tres a aproximadamente seis carbonos, y en otra realización, de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen etenilo (también conocido como vinilo), alilo, propenilo (incluyendo 1-propenilo y 2-propenilo) y butenilo (incluyendo 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo). El término "alquenilo" incluye sustituyentes que tienen orientaciones "*cis*" y "*trans*", o como alternativa, orientaciones "*E*" y "*Z*".
- 10 El término "bencilo" se refiere a un radical metilo sustituido con fenilo.
- 15 El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico, saturado, que tiene de tres a aproximadamente catorce átomos de carbono. En otra realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. En otra realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a aproximadamente seis carbonos; en otra realización, de tres a aproximadamente cuatro carbonos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 20 El término "arilo" se refiere a un sistema aromático, carbocíclico, que contiene uno, dos o tres anillos donde tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera colgante o pueden estar condensados. El término "arilo" se refiere a sustituyentes aromáticos tales como fenilo, naftilo y antraceno.
- 25 El término "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con arilo.
- 30 En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, etc.) se indica con el sufijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como ilustración adicional, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a carbociclo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.
- 35 Cada uno de los términos "hidroxi" e "hidroxilo" se refiere a -OH. El hidroxilo puede usarse solo para indicar el sustituyente, como en "un grupo hidroxilo". Cuando se usa en combinación con otro(s) término(s), el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo. Los compuestos que tienen un carbono con uno o más sustituyentes hidroxilo incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.
- 40 El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.
- 45 El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, donde al menos una cadena alquilo está unida al nitrógeno del amino en lugar de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes alquilamino incluyen monoalquilamino tal como metilamino (ejemplificado por la fórmula -NH(CH<sub>3</sub>)), y dialquilamino tal como dimetilamino (ejemplificado por la fórmula -N((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)).
- El término "aminocarbonilo" se refiere a -C(O)-NH<sub>2</sub>.
- 50 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo (que puede representarse como -I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor.
- 55 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Cuando hay más de un hidrógeno reemplazado con un halógeno, los reemplazos de tipo halógeno pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, triclorometilo-1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y heptafluoropropilo. Como ilustración adicional, "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi") y 2,2,2-trifluoroetoxi. Debe apreciarse que si un sustituyente está sustituido con más de un sustituyente halógeno, los sustituyentes halógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique otra cosa).
- 60 El término "oxo" se refiere a =O.
- El término "oxi" se refiere a un sustituyente éter, y puede representarse como -O-.
- El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido a un átomo de oxígeno, que también puede representarse como -O-R, donde R representa el grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término “alquilcarbonilo” se refiere a -C(O)-alquilo. Por ejemplo, “etilcarbonilo”. Los ejemplos de otros alquilcarbonilos incluyen metilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

El término “aminoalquilcarbonilo” se refiere a -C(O)-alquil-NH<sub>2</sub>. Por ejemplo, “aminometilcarbonilo”.

- 5 El término “alcoxicarbonilo” se refiere a -C(O)-O-alquilo. Por ejemplo, “etoxicarbonilo”. Los ejemplos de otros alcoxicarbonilos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo. En otra realización, cuando el átomo de carbono del carbonilo está unido a un átomo de carbono de un segundo alquilo, el grupo funcional resultante es un éster.

Los términos “tio” y “tia” se refieren a un átomo de azufre divalente y tal sustituyente puede representarse como -S-. Por ejemplo, un tioéter se representa como “alquil-tio-alquilo” o, como alternativa, alquil-S-alquilo.

- 10 El término “tiol” se refiere a un sustituyente sulfhidrido, y puede representarse como -SH.

El término “sulfonilo” se refiere a -S(O)<sub>2</sub>-. Por lo tanto, por ejemplo, “alquil-sulfonil-alquilo” se refiere a alquil-S(O)<sub>2</sub>-alquilo. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

El término “aminosulfonilo” se refiere a -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

- 15 El término “sulfínilo” se refiere a -S(O)-. Por lo tanto, por ejemplo, “alquilsulfínilalquilo” o “alquilsulfoxidoalquilo” se refiere a alquil-S(O)-alquilo. Los grupos alquilsulfínilo ejemplares incluyen metilsulfínilo, etilsulfínilo, butilsulfínilo, y hexilsulfínilo.

- 20 El término “compuesto espiro” se refiere a dos o tres anillos que sólo tienen un átomo en común y los dos o tres anillos no están unidos mediante un enlace tipo puente. El átomo común del anillo se designa como el átomo espiro. Un compuesto espiro puede comprender uno o más heteroátomos; tal compuesto entra dentro de la definición de heterociclilo, *infra*.

El término “heterociclilo” se refiere a una estructura de anillo saturada, parcialmente saturada o completamente insaturada, que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), donde el resto de los átomos de anillo se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

- 25 Un heterociclilo puede ser un único anillo, que típicamente contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, y aún más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de heterociclos de anillo único incluyen, sin limitación, azetidino, furano, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofuranilo, dihidrotiofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como “piridilo”), piperidinilo, piridazinilo, pirimidinilo (también conocido como “pirimidilo”), pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, oxazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

- 35 Un heterociclilo también puede comprender 2 ó 3 anillos condensados juntos, donde al menos uno de tales anillos contiene al menos un heteroátomo como un átomo de anillo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre). Los ejemplos de heterociclos de 2 anillos condensados incluyen, sin limitación, indolizino, 4*H*-quinolizino, purino, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, tetrahidroisquinolinilo, carbazolilo, xantenilo y acridinilo. Los ejemplos adicionales de heterociclos de anillos condensados incluyen tetrahidrodioxolopirrolilo y tetrahidrotriazolopirazinilo.

- 45 El término “heteroarilo” se refiere a un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser un único anillo o 2 ó 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes tipo anillo de 6 miembros tales como piridinilo (también conocido como “piridilo”), pirazilo, pirimidinilo (también conocido como “pirimidilo”) y piridazinilo, sustituyentes tipo anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazilo, furano, tiofuranilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo e isotiazolilo, sustituyentes tipo anillos condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo y purinilo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo y quinazolinilo.

- 50 El término “heterociclilalquilo” se refiere a alquilo sustituido con un heterociclilo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un heterociclilo totalmente saturado.

Un sustituyente es “sustituible” si comprende al menos un átomo de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por lo tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no están dentro de esta definición.

- 55 Si se describe que un sustituyente está “sustituido”, un sustituyente no hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno sobre un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente no hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Como ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente fluoro, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes fluoro. Debe apreciarse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente no hidrógeno puede ser igual o diferente (a menos que se indique otra cosa).

Si se describe que un sustituyente está “opcionalmente sustituido”, el sustituyente puede estar (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si se describe que un carbono de un sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (hasta el punto en que los haya) pueden reemplazarse por separado y/o conjuntamente por un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Si se describe que un nitrógeno de un sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, cada uno de uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (hasta el punto en que los haya) puede reemplazarse por un sustituyente opcional seleccionado independientemente.

Esta memoria descriptiva usa los términos “sustituyente”, “radical” y “grupo” de forma intercambiable.

Si se describe un grupo de sustituyentes de forma colectiva como opcionalmente sustituidos con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes insustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos con los sustituyentes opcionales, y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos con uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si se describe un sustituyente como opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes no hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) sin sustituir; o (2) sustituido con hasta ese número particular de sustituyentes no hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles del sustituyente, el que sea menor. Por lo tanto, por ejemplo, si se describe un sustituyente como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estará opcionalmente sustituido con hasta solamente tantos sustituyentes no hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Como ilustración, tetrazolilo (que sólo tiene una posición sustituible) estará opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente no hidrógeno. Como ilustración adicional, si se describe que un nitrógeno del amino está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno si el nitrógeno del amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno del amino estará opcionalmente sustituido con hasta sólo 1 sustituyente no hidrógeno si el nitrógeno del amino es un nitrógeno secundario.

Un prefijo unido a un sustituyente multi-resto sólo se aplica al primer resto. Como ilustración, el término “alquilcicloalquilo” contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en alquilcicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no describe el resto cicloalquilo. Como ilustración adicional, el prefijo “halo” en haloalcoxialquilo indica que sólo el resto alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Si la sustitución con halógeno puede producirse como alternativa o además en el resto alquilo, el sustituyente se describirá como “alcoxialquilo sustituido con halógeno” en lugar de “haloalcoxialquilo.” Y finalmente, si la sustitución con halógeno puede producirse sólo en el resto alquilo, el sustituyente se describirá en su lugar como “alcoxihaloalquilo.”

Cuando un sustituyente está comprendido por múltiples restos, a menos que se indique otra cosa, el resto final tiene la intención de servir como punto de unión al resto de la molécula.

Por ejemplo, en un sustituyente A-B-C, el resto C está unido al resto de la molécula. En un sustituyente A-B-C-D, el resto D está unido al resto de la molécula. Análogamente, en un sustituyente aminocarbonilmetilo, el resto metilo está unido al resto de la molécula. En un sustituyente trifluorometilaminocarbonilo, el resto carbonilo está unido al resto de la molécula.

Pueden usarse paréntesis para describir un sustituyente cuando múltiples primeros restos pretenden sustituir a un único segundo resto. En un sustituyente (hidroximetil)(etil)piperidinilo, el resto hidroximetilo y el resto etilo están unidos directamente al resto piperidinilo. Como alternativa, si un sustituyente no es sustituible, no es necesario ningún paréntesis. Por ejemplo, un “fluoroclorometano” describe un átomo de carbono unido directamente a un átomo de cloro, uno de flúor y dos átomos de hidrógeno.

Si los sustituyentes se describen como “seleccionados independientemente” entre un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del resto. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser igual o diferente del(de los) otro(s) sustituyente(s).

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo que es compatible con los otros ingredientes de la composición y que no es nocivo para el sujeto. Tales vehículos pueden ser un material, composición o portador farmacéuticamente aceptables, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en el traslado o transporte de un agente químico. La composición preferida depende del procedimiento de administración.

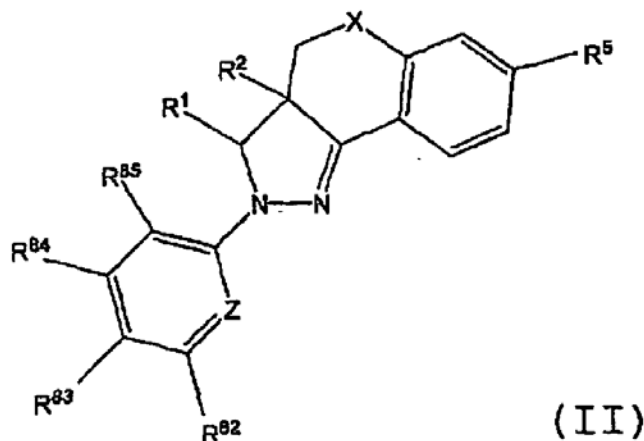
Los términos “prevenir”, “prevención” o “que previene” se refieren a prevenir el comienzo de una afección preclínicamente evidente por completo o a prevenir el comienzo de una etapa preclínica evidente de una afección en un sujeto. La prevención incluye, pero sin limitación, el tratamiento profiláctico de un sujeto en riesgo de desarrollar una afección.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal que se persigue por el investigador o médico.

El término “tratamiento” (y los términos correspondientes “tratar” y “para tratar”) incluye tratamiento paliativo, restaurador y preventivo de un sujeto. El término “tratamiento paliativo” se refiere al tratamiento que alivia o reduce el efecto o intensidad de una afección en un sujeto sin curar la afección. El término “tratamiento preventivo” (y el término correspondiente “tratamiento profiláctico”) se refiere al tratamiento que previene la aparición de una afección en un sujeto. El término “tratamiento restaurador” se refiere al tratamiento que interrumpe el progreso de, reduce las manifestaciones patológicas de, o elimina totalmente una afección en un sujeto.

B. Compuestos

La presente invención se refiere a una clase de compuestos (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros de los compuestos), donde los compuestos tienen la estructura de Fórmula II:



5

en la que;

X se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{O}-$ ;

Z se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{C}(\text{R}^{81})-$  y  $-\text{N}-$ ;

10  $\text{R}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en los que los sustituyentes ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo de  $\text{R}^1$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

$\text{R}^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

15  $\text{R}^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,  $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{50}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$  y  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ ;

m es 0, 1, 2 o 3,

$\text{R}^{50}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );;

20  $\text{R}^{51}$  y  $\text{R}^{52}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); en los que los sustituyentes de  $\text{R}^{50}$ ,  $\text{R}^{51}$  y  $\text{R}^{52}$  alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) pueden estar independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-\text{OR}^{53}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{53}$  y  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,

p es 0, 1 ó 2;

$\text{R}^{53}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );, haloalquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y carboxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );

25  $\text{R}^{54}$  y  $\text{R}^{55}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y carboxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); y

$\text{R}^{81}$ ,  $\text{R}^{82}$ ,  $\text{R}^{83}$ ,  $\text{R}^{84}$  y  $\text{R}^{85}$  se seleccionan del forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, ciuno, hidoxi, carboxi, metilo, etilo, triclorometilo, trifluorometilo, cianometilo, hidroximetilo, carboximetilo, metoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

30 En una realización de los compuestos de Fórmula II,  $\text{R}^2$  es metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $\text{R}^2$  es hidrógeno.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $\text{R}^2$  es hidrógeno;  $\text{R}^5$  es  $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{50}$ , en el que m es 0, 1, 2 o 3;  $\text{R}^{50}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); en el que el sustituyente  $\text{R}^{50}$  alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) puede estar opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-\text{OR}^{53}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{53}$  y  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ , p es 0, 1 ó 2;  $\text{R}^{53}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y carboxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );  $\text{R}^{54}$  y  $\text{R}^{55}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), hidroxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y carboxialquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $R^2$  es hidrógeno,  $R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ ,  $m$  es 0, 1 o 2;  $R^{50}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-( $C_1-C_4$ ), en el que el sustituyente  $R^{50}$  alquilo-( $C_1-C_4$ ) puede estar opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-OR^{53}$ ,  $-C(O)R^{53}$  y  $-C(O)OR^{53}$ , y  $R^{53}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-( $C_1-C_4$ ),

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $R^2$  es hidrógeno,  $Z$  se selecciona del grupo que consiste en  $-C(R^{81})-$  y  $-N-$ ;  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en el que los sustituyentes  $R^1$  ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo y trifluorometilo;  $R^5$  es  $-(CH_2)_mOR^{50}$ , -donde  $m$  es 0, 1 o 2, 3;  $R^{50}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_4$ ); donde el sustituyente  $R^{50}$  alquilo ( $C_1-C_4$ ) puede estar opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-OR^{53}$ ,  $-C(O)R^{53}$ ,  $-C(O)OR^{53}$  y  $R^{53}$  se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, ciano, hidroxilo, carboxilo, metilo, etilo, cianometilo, hidroximetilo, carboximetilo, metoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $R^2$  es hidrógeno,  $Z$  se selecciona del grupo que consiste en  $-C(R^{81})-$  y  $-N-$ ;  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en el que los sustituyentes  $R^1$  ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con flúor;  $R^5$  es  $-(CH_2)_mOR^{50}$ , -donde  $m$  es 0;  $R^{50}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_4$ ); donde  $R^{81}$  y  $R^{85}$  son, cada uno, hidrógeno; y  $R^{82}$ ,  $R^{83}$  y  $R^{84}$  se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en cloro, ciano y metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $R^2$  es hidrógeno,  $X$  es  $-CH_2-$ ,  $Z$  es  $-C(R^{81})-$ ;  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo, donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor;  $R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ , donde  $m$  es 0;  $R^{50}$  es hidrógeno; cada uno de  $R^{81}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  es hidrógeno; y  $R^{82}$  y  $R^{83}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo. En otra realización más,  $R^{82}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y metilo, y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^{82}$  es cloro y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^1$  es ciclopentilo. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor en la posición *para*.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $R^2$  es hidrógeno;  $X$  es  $-O-$ ;  $Z$  es  $-C(R^{81})-$ ;  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo, donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor;  $R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ , donde  $m$  es 0;  $R^{50}$  es hidrógeno; cada uno de  $R^{81}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  es hidrógeno; y  $R^{82}$  y  $R^{83}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo. En otra realización más,  $R^{82}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y metilo; y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^{82}$  es cloro y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^1$  es ciclopentilo. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo, donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor en la posición *para*.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $R^2$  es hidrógeno;  $X$  es  $-CH_2-$ ;  $Z$  es  $-N-$ ;  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor;  $R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ , donde  $m$  es 0;  $R^{50}$  es hidrógeno, cada uno de  $R^{81}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  es hidrógeno; y  $R^{82}$  y  $R^{83}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo. En otra realización más,  $R^{82}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y metilo; y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^{82}$  es cloro y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^1$  es ciclopentilo. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo, donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor en la posición *para*.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II,  $R^2$  es hidrógeno;  $X$  es  $-O-$ ;  $Z$  es  $-N-$ ;  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor;  $R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ , donde  $m$  es 0;  $R^{50}$  es hidrógeno; cada uno de  $R^{81}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  es hidrógeno; y  $R^{82}$  y  $R^{83}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo. En otra realización más,  $R^{82}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y metilo; y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^{82}$  es cloro y  $R^{83}$  es ciano. En otra realización más,  $R^1$  es ciclopentilo. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor. En otra realización más,  $R^1$  es fenilo; donde el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor en la posición *para*.

En otra realización, los compuestos de Fórmula II se seleccionan entre el grupo que consiste en:

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico,

3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo;

3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo; y

2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida.

En otra realización, los compuestos de Fórmula II se seleccionan entre el grupo que consiste en:

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico,

ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico,



ácido 2-(5-ciano-6-metilpiridin-2-il)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico,  
 ácido 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico; y  
 N-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-il)acetamida;

En otra realización, los compuestos de Fórmula II se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 5 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo;  
 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3a-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;  
 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-*N*-(2-(metilsulfonyl)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida;  
 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-*N*-(2-hidroxietil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida; y  
 ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico.

- 10 En otra realización, los compuestos de Fórmula II se seleccionan entre el grupo que consiste en:

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclobutil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;  
 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico, y  
 ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico.

En otra realización, los compuestos de Fórmula II se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 15 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;  
 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;  
 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-  
 carboxamida; y  
 20 2-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]-3-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-  
 carboxamida.

En otra realización, los compuestos de Fórmula II se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico,  
 ácido 2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico;  
 ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico; y  
 25 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico.

### C. Isómeros

- Los compuestos de la presente invención pueden presentarse como estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos (incluyendo los compuestos de Fórmulas I y II) comprenden generalmente dos o más átomos de carbono asimétricos y pueden estar presentes en forma de uno o más estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros individuales, y mezclas de los mismos). Más específicamente, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como el estereoisómero 3*R*,3*aR*, el estereoisómero 3*S*,3*aS*, el estereoisómero 3*R*,3*aS*, o una mezcla de dos o más de estos estereoisómeros.

En una realización, el compuesto de Fórmulas I o II tiene la configuración 3*R*,3*aR*.

- 35 En otra realización, el compuesto de Fórmulas I o II tiene la configuración 3*S*,3*aS*.

En otra realización, el compuesto de Fórmulas I o II tiene la configuración 3*S*,3*aR*

En otra realización, el compuesto de Fórmulas I o II tiene la configuración 3*R*,3*aS*.

- En otra realización, el compuesto de Fórmulas I o II está presente como una mezcla de dos o más estereoisómeros seleccionados del grupo que consiste en el estereoisómero 3*R*,3*aR*, el estereoisómero 3*S*,3*aS*, el estereoisómero 3*S*,3*aR* y el estereoisómero 3*R*,3*aS*.

Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo o resto alqueno, pueden aparecer isómeros geométricos.

### D. Formas Tautoméricas

- 45 La presente invención comprende las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula II. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles por una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede adoptar la forma de tautomería de protones en compuestos de Fórmula II que contienen,

por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o de la denominada tautomería de valencia, en compuestos que contienen un resto aromático. De lo cual se deduce que un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomería. Las diversas proporciones de los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes de la molécula, así como de la técnica particular de cristalización que se use para aislar un compuesto.

#### 5 E. Sales

Los compuestos de esta invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto en particular, puede ser ventajosa una sal del compuesto debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como mejor estabilidad farmacéutica a temperaturas y humedades distintas, o una solubilidad deseable en agua o en aceite. En algunos casos, puede usarse también una sal de un compuesto como una ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en vez de, por ejemplo, usarla en un contexto *in vitro*), una sal ejemplar es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada por combinación de un compuesto de Fórmulas I o II con un ácido cuyo anión, o con una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Son particularmente útiles sales farmacéuticamente aceptables como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad en agua en relación con el compuesto parental. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales que se engloban dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente por reacción de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención, cuando es posible, incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, málico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético.

Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

En otra realización, ejemplos de sales de adición formadas adecuadas incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. En otra realización, las sales representativas incluyen bencenosulfonato, bromhidrato y clorhidrato.

Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

Las sales orgánicas pueden formarse a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes tales como haluros de alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros. En una realización, pueden formarse también hemisales de ácidos y de bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

#### F. Profármacos

También están dentro del alcance de la presente invención los denominados "profármacos" de los compuestos de Fórmulas I y II. De este modo, ciertos derivados de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I o II, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de cualquiera de las Fórmulas I o II que tengan la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos."

Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse por reemplazo de funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de cualquiera de las

Fórmulas I o II con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como “pro-restos”, como se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs” por Bundgaard (Elsevier, 1985).

G. Compuestos para usar en tratamiento

5 La presente invención comprende adicionalmente compuestos de Fórmula II para usar en procedimientos para el tratamiento de una afección en un sujeto que tiene o es susceptible de tener tal afección como se ha descrito anteriormente. En una realización, el tratamiento es un tratamiento preventivo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento paliativo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento restaurador.

1. Afecciones

10 Las afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, afecciones cardiovasculares, afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares, afecciones inflamatorias, dolor, retinopatía, neuropatía (tal como neuropatía periférica), insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, y similares.

15 Las afecciones cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, hipertensión, insuficiencia cardíaca (tal como insuficiencia cardíaca congestiva), disfunción diastólica (tal como disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca diastólica y alteración del llenado diastólico), disfunción sistólica (tal como insuficiencia cardíaca sistólica), arritmia, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, lesiones vasculares, infarto de miocardio, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disminución en la fracción de eyección, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, apoplejía, y similares.

20 Las afecciones renales incluyen, pero sin limitación, glomeruloesclerosis, enfermedad renal terminal, nefropatía diabética, disminución del flujo sanguíneo renal, incremento de la fracción de filtración glomerular, proteinuria, disminución de la tasa de filtración glomerular, disminución de la eliminación de creatinina, microalbuminuria, arteriopatía renal, lesiones isquémicas, lesiones trombóticas, necrosis fibrinoide global, trombosis focal de los capilares glomerulares, hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o de células extracapilares (en forma de semiluna), expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, necrosis trombótica de las crestas capilares, necrosis fibrinoide arteriolar y lesiones trombóticas microangiopáticas que afectan al glomérulo y a los microvasos), y similares.

30 Las afecciones hepáticas incluyen, pero sin limitación, cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática y similares.

35 Las afecciones vasculares incluyen, pero sin limitación, la enfermedad trombótica vascular (tal como necrosis fibrinoide mural, extravasación y fragmentación de glóbulos rojos, y trombosis luminal y/o mural), arteriopatía proliferativa (tal como células de la mioíntima hinchadas rodeadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, disminución de la distensibilidad vascular (tal como rigidez vascular, distensibilidad ventricular reducida y distensibilidad vascular reducida), disfunción endotelial, y similares.

Las afecciones inflamatorias incluyen, pero sin limitación, artritis (por ejemplo, osteoartritis), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)), y similares.

El dolor incluye, pero sin limitación, dolor agudo, dolor crónico (por ejemplo, artralgia), y similares.

40 El edema incluye, pero sin limitación, edema de tejido periférico, congestión hepática, congestión esplénica, ascitis hepática, congestión respiratoria o pulmonar, y similares.

Las insulinopatías incluyen, pero sin limitación, resistencia a insulina, diabetes mellitus de Tipo I, diabetes mellitus de Tipo II, sensibilidad a glucosa, estado prediabético, síndrome X, y similares.

En una realización, la afección se selecciona del grupo que consiste en afecciones cardiovasculares, afecciones renales y afecciones hepáticas.

45 En otra realización, la afección es una afección cardiovascular.

En otra realización, la afección es una afección cardiovascular seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca (particularmente insuficiencia cardíaca post-infarto de miocardio), hipertrofia del ventrículo izquierdo y apoplejía.

En otra realización, la afección es hipertensión.

50 En otra realización, la afección es insuficiencia cardíaca.

En otra realización, la afección es hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En otra realización, la afección es apoplejía.

En otra realización, la afección es una afección renal.

En otra realización, la afección es una nefropatía.

En otra realización, la afección es diabetes mellitus de Tipo II.

## 2. Sujetos

5 Los sujetos adecuados para el tratamiento de acuerdo con la presente invención incluyen mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, e incluyen mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier fase de desarrollo.

## 3. Administración y Dosificación

10 Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En una realización, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad antagonista del receptor de mineralocorticoides.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento que se pretende. Cualquier especialista en la técnica puede establecer fácilmente dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención que se requieren para prevenir o para detener el progreso de, o para tratar la afección médica, usando enfoques preclínicos y clínicos conocidos en la técnica médica.

20 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto en particular empleado. De este modo, el régimen de dosificación puede variar según la situación específica. Son útiles niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal y por día en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total del compuesto de la presente invención (administrado en dosis única o en dosis repartidas) es típicamente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (es decir, mg compuesto/kg peso corporal). En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la presente invención es de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total es de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total es de aproximadamente 0,8 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total es de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg. Estas dosificaciones son respecto a un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 75 kg. Un médico será fácilmente capaz de determinar las dosis para sujetos cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tal como niños. La administración del compuesto de la presente invención puede repetirse una pluralidad de veces en un día (típicamente no más de 4 veces) hasta conseguir la dosis diaria deseada.

35 Por comodidad, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una unidad de dosificación. Si se desea, pueden usarse múltiples dosis por día de la forma de unidad de dosificación para incrementar la dosis diaria total. La forma de unidad de dosificación, por ejemplo, puede ser un comprimido o cápsula que contiene aproximadamente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250 ó 500 mg del compuesto de la presente invención. En una realización, la forma de unidad de dosificación contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto de la presente invención. En otra realización, la forma de unidad de dosificación contiene de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 250 mg del compuesto de la presente invención. En otra realización, la forma de unidad de dosificación contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto de la presente invención. En otra realización, la forma de unidad de dosificación contiene de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 150 mg del compuesto de la presente invención.

## 45 H. Uso en la Preparación de un Medicamento

La presente invención comprende adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmulas I o II para usarlo como un medicamento (tal como un comprimido de unidad de dosificación o una cápsula de unidad de dosificación).

50 En otra realización, la presente invención comprende el uso de un compuesto de Fórmulas I o II para la preparación de un medicamento (tal como un comprimido de unidad de dosificación o una cápsula de unidad de dosificación) para tratar una o más de las afecciones identificadas previamente en las secciones anteriores que analizan los procedimientos de tratamiento. En una realización, la afección es hipertensión. En otra realización la afección es insuficiencia cardíaca.

## I. Composiciones Farmacéuticas

55 Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de Fórmulas I o II pueden administrarse como el compuesto en sí. Como alternativa, son adecuadas sales farmacéuticamente aceptables para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en agua en relación con el compuesto parental. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede formularse con el compuesto como una composición de unidad de dosis, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05% al 95% en peso de los compuestos activos. Pueden estar también presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, en la que una forma ejemplar de una composición farmacéutica está adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento

que se pretende. Los compuestos activos y composiciones, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

- 5 La administración por vía oral de una forma de dosis sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades separadas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sobres, pastillas o comprimidos, conteniendo una cantidad predeterminada cada una de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración por vía oral puede ser en forma de un polvo o granulado. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmulas I o II se combinan generalmente con uno o más adyuvantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes o pueden prepararse con revestimientos entéricos.
- 10 En otra realización, la administración por vía oral puede ser en una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquida para la administración por vía oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Tales composiciones pueden también comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.
- 15 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, por vía intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Pueden formularse preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas estériles) de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o de suspensión adecuados.
- 20 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. En otra realización más, la presente invención comprende una forma de dosis para administración intranasal o para administración por inhalación. En otra realización más, la presente invención comprende una forma de dosis rectal.

25 Pueden usarse también otros materiales vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, tales como formulación eficaz y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores en lo que respecta a formulaciones eficaces y procedimientos de administración se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

30

#### J. Combinaciones y Terapia de Combinación

35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o junto con otros compuestos farmacéuticamente activos, para tratar afecciones tales como las descritas anteriormente. El(los) compuesto(s) de la presente invención y otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Por consiguiente, en una realización, la presente invención comprende procedimientos para tratar una afección mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas I o II y uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. En otra realización, la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmulas I o II, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

40

45 En una realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más diuréticos. Ejemplos de diuréticos adecuados incluyen (a) diuréticos del asa tales como furosemida (tal como LASIX™), torsemida (tal como DEMADEx™), bemetanida (tal como BUMEX™), y ácido etacrínico (tal como EDECRIN™); (b) diuréticos tipo tiazida tales como clorotiazida (tal como DIURIL™, ESIDRIX™ o HYDRODIURIL™), hidroclorotiazida (tal como MICROZIDE™ u ORETIC™), bencitiazida, hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bendroflumetiazida, meticlortiazida, polítiazida, triclormetiazida e indapamida (tal como LOZOL™); (c) diuréticos tipo ftalimidina tales como clortalidona (tal como HYGROTON™), y metolazona (tal como ZAROXOLYN™); (d) diuréticos tipo quinazolina tal como quinetazona; y (e) diuréticos ahorradores de potasio tales como triamtereno (tal como DYRENIUM™) y amilorida (tal como MIDAMOR™ o MODURETIC™). Preferiblemente, el diurético o los diuréticos coadministrados serán diuréticos que eliminan potasio. Los diuréticos que eliminan potasio son diuréticos que pueden provocar un incremento en la excreción de potasio que puede dar como resultado niveles de potasio menores, incluyendo una disminución en el potasio sérico. Los ejemplos de diuréticos que eliminan potasio incluyen, pero sin limitación: diuréticos del asa tales como furosemida y torsemida; diuréticos de tipo tiazida tales como clorotiazida e hidroclorotiazida; y diuréticos de tipo ftalimidina, tales como clortalidona.

50

55 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con un diurético del asa. En otra realización más, el diurético del asa se selecciona entre furosemida y torsemida. En otra realización más, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con furosemida. En otra realización más, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con torsemida.

60 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden administrarse con un diurético de tipo tiazida. En otra realización más, el diurético de tipo tiazida se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida e hidroclorotiazida. En otra realización más, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con clorotiazida. En otra realización más, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con hidroclorotiazida.

65 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con un diurético de tipo ftalimidina. En otra realización más, el diurético de tipo ftalimidina es clortalidona.

5 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina adecuados incluyen quinapril (tal como ACCUPRIL™), perindopril (tal como ACEON™), captopril (tal como CAPOTEN™), enalapril (tal como VASOTEC™), ENALAPRILAT™, ramipril (tal como ALTACE™), cilazapril, delapril, fosenopril (tal como MONOPRIL™), zofenopril, indolapril, benazepril (tal como LOTENSIN™), lisinopril (tal como PRINIVIL™ y ZESTRIL™), espirapril, trandolapril (tal como MAVIK™), perindep, pentopril, moexipril (tal como UNIVASC™), fasidotril, S-alimercaptocaptopril y pivopril.

10 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más bloqueantes del receptor de angiotensina II. Los ejemplos de bloqueantes del receptor de angiotensina II adecuados incluyen candesartán (tal como ATACAND™), eprosartán (tal como TEVETEN™), irbesartán (tal como AVEPRO™), losartán (tal como COZAAR™), olmesartán, olmesartán medoxomil (tal como BENICAR™), tasosartán, telmisartán (tal como MICARDIS™), valsartán (tal como DIOVAN™), zolasartán, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657 y TA-606.

15 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más bloqueantes de canales de calcio. Los ejemplos de bloqueantes de canales de calcio adecuados incluyen nifedipina (tal como ADALAT™, ADALAT CC™ y PROCARDIA™), verapamil (tal como CALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™ y VERELAN™), diltiazem (tal como CARDIZEM™, CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™ y TIAZAC™), isradipina (tal como DYNACIRC™ y DYNACIRC CR™), amlodipina (tal como NORVASC™), felodipina (tal como PLENDIL™), nisoldipina (tal como SULAR™), bepridil (tal como VASCOR™), nicardipina, vatanidipina, clevidipina, lercanidipina y NNC-55-0396.

20

25 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más bloqueantes beta. Los ejemplos de bloqueantes beta adecuados incluyen timolol (tal como BLOCARDEN™), carteolol (tal como CARTROL™), carvedilol (tal como COREG™), nadolol (tal como CORGARD™), propranolol (tal como INNOPRAN XL™), betaxolol (tal como KERLONE™), penbutolol (tal como LEVATOL™), metoprolol (tal como LOPRESSOR™ y TOPROL-XL™), atenolol (tal como TENORMIN™), pindolol (tal como VISKEN™), acebutolol y bisoprolol.

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más bloqueantes alfa. Los ejemplos de bloqueantes alfa adecuados incluyen prazosin, doxazosin (tal como CARDURA™), fenoxibenzamina (tal como DIBENZYLIN™), terazosin (tal como HYTRIN™), CDRI-93/478 y CR-2991.

30 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más bloqueantes alfa-beta. Un ejemplo de un bloqueante alfa-beta adecuado es labetalol (tal como NORMODYNE™ o TRANDATE™).

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más antagonistas del receptor de aldosterona. Los ejemplos de antagonistas del receptor de aldosterona adecuados incluyen eplerenona (tal como INSPIRA™) o espironolactona (tal como ALDACTONE™).

35 En otra realización, uno o más compuestos de Fórmulas I o II pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de renina. Los ejemplos de inhibidores de renina adecuados incluyen aliskiren (SPP 100), SPP-500/600 e YS-004-39.

#### K. Kits

40 La presente invención comprende adicionalmente kits que son adecuados para usar en la realización de los procedimientos de tratamiento o de prevención descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de Fórmulas I o II y un diurético.

45 En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de Fórmulas I o II y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de Fórmulas I o II y un antagonista del receptor de angiotensina II.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de Fórmulas I o II y un antagonista del receptor de aldosterona.

#### 50 L. Intermedios

En otra realización, la invención se refiere a los nuevos intermedios útiles para preparar los compuestos de Fórmulas I o II.

En otra realización, los nuevos intermedios útiles para preparar los compuestos de Fórmulas I o II se seleccionan del grupo que consiste en:

- 55
- clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo;
  - clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(trifluorometil)benzonitrilo,
  - clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metoxibenzonitrilo,

- diclorhidrato de 5-hidrazinilpicolinonitrilo;  
 6-hidrazinil-2-metilnicotinonitrilo;  
 clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(metoximetil)benzonitrilo;  
 diclorhidrato de 2-((dimetilamino)metil)-4-hidrazinilbenzonitrilo, y  
 5 2-(benciloxi)-4-hidrazinilbenzonitrilo.

En otra realización, los nuevos intermedios útiles para preparar los compuestos de Fórmula II se seleccionan del grupo que consiste en:

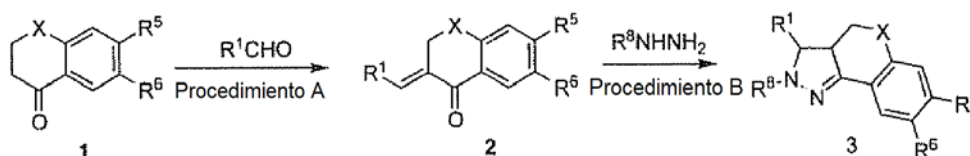
- 7-(4-fluorobencilideno)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo;  
 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 10 6-(ciclobutilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 5-oxo-6-((tetrahidrofuran-3-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 5-oxo-6-((tetrahydro-2*H*-pirano-4-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 4-((6-(metoxicarbonil)-1-oxo-3,4-dihidronaftalen-2(1*H*)-ilideno)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;  
 6-(5-metil-2-furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 15 6-(ciclopent-1-en-1-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 6-(2-furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 6-(3-furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo,  
 6-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metileno]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 6-(isoxazol-5-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo;  
 20 [3-(4-fluorobencilideno)-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il]acetato de etilo;  
 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo;  
 3-(ciclopentilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo;  
 3-(ciclopentilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo;  
 3-(ciclopropilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo;  
 25 3-(ciclopentenilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo; y  
*N*-(6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida.

#### M. Esquemas Generales de Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los procedimientos que se ilustran en los esquemas generales de síntesis y los procedimientos experimentales que se detallan a continuación. Estos esquemas generales de síntesis y procedimientos experimentales se presentan con el propósito de ilustrar, y no se pretende que sean limitantes. Los materiales de partida que se usan para preparar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando procedimientos de rutina conocidos en la técnica (tales como los procedimientos que se describen en COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience) u otros libros de referencia convencionales).

35 El esquema 1 a continuación ilustra la preparación general de los compuestos de pirazolina de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  y X que se muestran en el Esquema 1 se definen como en las diversas realizaciones de la invención descritas anteriormente.

#### ESQUEMA 1



Procedimiento A: Preparación de cetona 2  $\alpha,\beta$ -insaturadaProcedimiento A1

Se añade pirrolidina (1,2 equivalentes), u otra base amina secundaria cíclica tal como piperidina, a una mezcla de cetona 1 (1 equivalente) y aldehído  $R^1CHO$  (2 equivalentes) en un alcohol tal como metanol (cetona 1, 2 ml/mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfría de aproximadamente una a seis horas después a aproximadamente  $0^\circ C$ . El precipitado resultante se filtra y se lava, por ejemplo, con un alcohol frío tal como metanol, para dar cetona 2  $\alpha,\beta$ -insaturada.

Procedimiento A2

Se calienta a reflujo una mezcla de cetona 1 (1,0 equivalente) y aldehído  $R^1CHO$  (1,2 equivalentes) en ácido clorhídrico concentrado y etanol durante una noche. Como alternativa, puede usarse cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano en lugar de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla calentada a reflujo se diluye después con agua, se filtra, y se seca para dar cetona 2  $\alpha,\beta$ -insaturada.

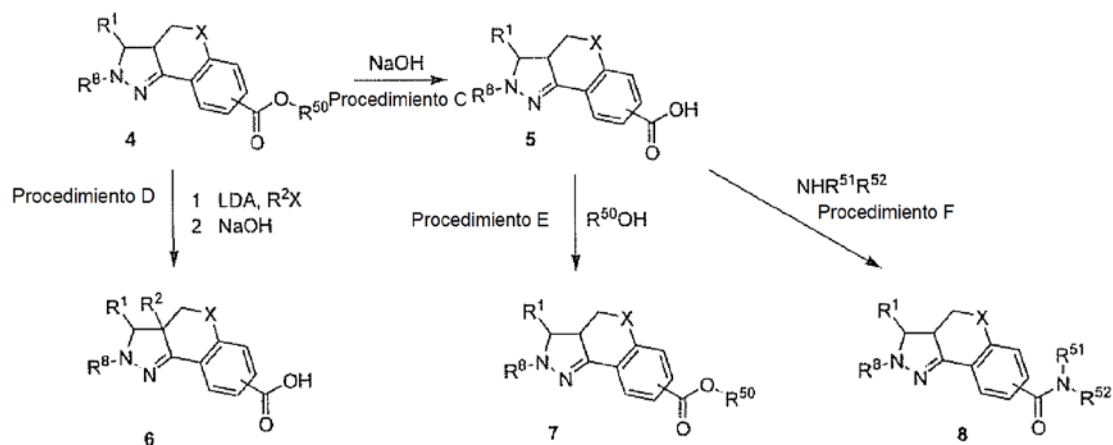
Procedimiento A3

Se añade una solución de cetona 1 (1 equivalente) en tetrahidrofurano (aproximadamente 2,5 ml/mmol de cetona 1) gota a gota en nitrógeno a una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1,05 equivalentes) enfriada con un baño de hielo. Una vez se completa la adición, la mezcla resultante se agita durante aproximadamente 30 minutos. Se añade una solución de aldehído  $R^1CHO$  (1,05 equivalentes) en tetrahidrofurano (aproximadamente 2,5 ml/mmol de cetona 1) a la mezcla que después se deja atemperar a temperatura ambiente en agitación. Después de aproximadamente dos horas, la mezcla se inactiva con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptanos) o por HPLC en fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar cetona 2  $\alpha,\beta$ -insaturada.

Procedimiento B: Condensación de Pirazolina

Se purga una mezcla de cetona 2  $\alpha,\beta$ -insaturada (1 mmol), clorhidrato de hidrazina ( $R^8NHNH_2$ ) (1,2-1,5 mmol) y etanol absoluto (aproximadamente 8 ml/mmol de cetona 2  $\alpha,\beta$ -insaturada) con argón y se agita a aproximadamente  $80^\circ C$  durante aproximadamente 4 a 24 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Los sólidos resultantes se lavan con etanol para dar pirazolina 3.

El Esquema 2 a continuación ilustra la derivación adicional de los compuestos de pirazolina preparados de acuerdo con el Esquema 1. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  y X que se muestran en el Esquema 2 se definen como en las diversas realizaciones de la invención descritas anteriormente. Como alternativa, pueden obtenerse pirazolinas 5, 6, 7 y 8 usando como material de partida una cetona 1 que tenga los sustituyentes  $R^5$  y  $R^6$  deseados (y protegiendo y después desprotegiendo esos sustituyentes según se necesite usando química de protección convencional).

ESQUEMA 2Procedimiento C: Derivados Ácidos de Pirazolina

Se añade hidróxido sódico 2,5 N (éster de pirazolina 4, 2 ml/mmol) a una solución de éster de pirazolina 4 (1 equivalente) en tetrahidrofurano (éster de pirazolina 4, 6 ml/mmol) y metanol (éster de pirazolina 4, 2 ml/mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción, determinado por HPLC (de 1 a 24 horas). La mezcla se concentra en una atmósfera de nitrógeno a aproximadamente la mitad de su volumen original y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso para reducir el pH a menos de aproximadamente 4. La mezcla se diluye con agua y se filtra para dar el ácido de pirazolina 5.

Procedimiento D: Pirazolinas  $R^2$ -Sustituidas

Puede introducirse un sustituyente  $R^2$  por tratamiento del éster de pirazolina 4 con una base fuerte, tal como



diisopropilamidiuro de litio (LDA) o hexametildisilazida de litio (LHMDS), y un agente alquilante, tal como haluro de alquilo  $R^2X$ . El éster de pirazolina alquilado puede hidrolizarse después como se describe en el Procedimiento C para formar el ácido de pirazolina 6 alquilado.

#### Procedimiento E. Derivados Éster de Pirazolina

- 5 Se añade clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,2 equivalentes) en nitrógeno a una mezcla de ácido de pirazolina 5 (1 equivalente), alcohol  $R^{50}OH$  (1,2 equiv.), y 4-(dimetilamino)-piridina (1,2 equivalentes) en tetrahidrofurano anhidro (ácido de pirazolina 5, 5 ml/200 mg). La mezcla se agita durante una noche, se trata con exceso de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se evapora la fase orgánica. El resto se disuelve en diclorometano y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptanos. Las fracciones deseadas se combinan y se evaporan para dar éster de pirazolina 7. Si se desea una sustitución en la posición  $R^2$ , se puede usar ácido de pirazolina 6 en lugar de ácido de pirazolina 5.

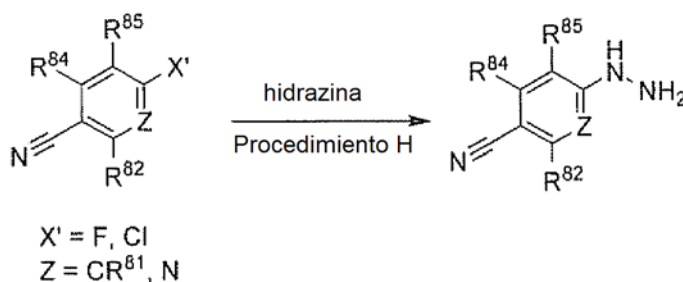
#### Procedimiento F: Derivados Amida de Pirazolina

- 15 Se añaden hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,1 mmol), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente a una solución de ácido de pirazolina 5 (1 mmol) en 5 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla se agita durante aproximadamente cinco minutos y se añade amina  $NHR^{51}R^{52}$  (1,5 mmol). La mezcla se agita durante otra hora. Después, la mezcla se filtra y se purifica por HPLC en fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). Las fracciones que contienen el producto puro se combinan y se liofilizan para dar amida de pirazolina 8. Si se desea una sustitución en la posición  $R^2$ , se puede usar ácido de pirazolina 6 en lugar de ácido de pirazolina 5.

#### 20 Procedimiento G: Resolución Quiral

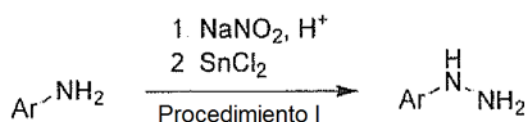
- Los compuestos de pirazolina de la presente invención (incluyendo los intermedios precursores) pueden tener dos o más centros quirales. Cuando la síntesis produce un compuesto como una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros, el enantiómero o diastereómero deseado (o la mezcla enriquecida enantioméricamente o la mezcla enriquecida diastereoméricamente deseada) pueden obtenerse usando procedimientos de resolución quiral convencionales. Los procedimientos convencionales que pueden emplearse incluyen cromatografía (tal como HPLC) o cromatografía de fluido supercrítico sobre una resina asimétrica. Los ejemplos de resinas útiles incluyen, pero sin limitación, Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA y Chiralpak AS-H. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida. La pirazolina enriquecida estereoisoméricamente puede derivarse adicionalmente como se representa en el Esquema 2, de manera análoga a aquella para pirazolinas 4, 5 y 6.
- 30 Los Esquemas 3a, 3b y 3c a continuación ilustran varios esquemas alternativos de síntesis que pueden usarse para preparar el reactivo hidrazina  $R^8NHNH_2$  empleado en el Esquema 1. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes  $R^{81}$ ,  $R^{82}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  que se muestran en el Esquema 1 se definen como en las diversas realizaciones de la invención descritas anteriormente, y Ar representa arilo o heteroarilo.

#### ESQUEMA 3a

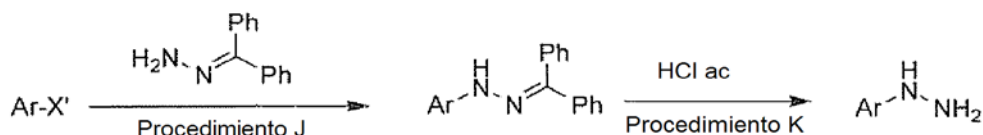


35

#### ESQUEMA 3b



#### ESQUEMA 3c



$X' = I, Br, Cl$

Procedimiento H: Preparación a partir de un Nitrilo de Arilo Halogenado

Una solución de un para-halógeno, nitrilo de arilo/heteroarilo sustituido, se calienta a reflujo con un exceso de hidrazina monohidrato en un alcohol, tal como etanol. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluye con agua y se filtra. La hidrazina de arilo/heteroarilo puede después convertirse en la sal de clorhidrato por tratamiento con un cloruro de hidrógeno anhidro equivalente en éter dietílico. La sal de clorhidrato de hidrazina resultante se aísla por filtración.

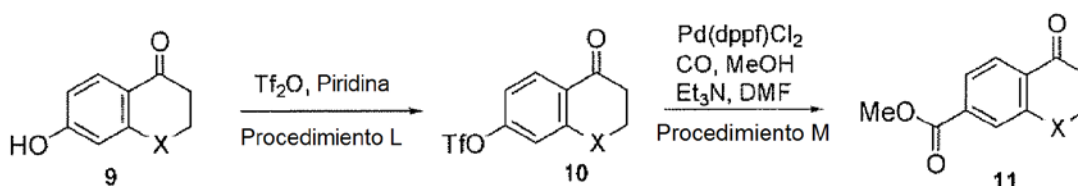
Procedimiento I: Preparación a partir de una Anilina

Pueden convertirse anilinas de arilo o heteroarilo en sus correspondientes hidrazinas de arilo o heteroarilo por diazotización y posterior reducción. Por consiguiente, una mezcla enfriada con hielo de anilina en un ácido fuerte acuoso, tal como ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico acuoso, se trata con nitrito sódico (habitualmente de 1 a 1,1 equivalentes). Después de un breve periodo de tiempo, habitualmente de 15 a 60 minutos, la mezcla resultante se añade a una suspensión enfriada con hielo de exceso de cloruro estannoso en un ácido fuerte acuoso, tal como ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico acuoso. La mezcla se deja atemperar después a temperatura ambiente durante unas cuantas horas. La mezcla se neutraliza después con una base acuosa y se extrae con un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de etilo para aislar la hidrazina de arilo/heteroarilo. La hidrazina de arilo/heteroarilo puede convertirse después en la sal de clorhidrato por tratamiento con un cloruro de hidrógeno anhidro equivalente en éter dietílico. La sal de clorhidrato de hidrazina resultante se aísla por filtración.

Procedimientos J y K: Preparación a partir de Haluros de arilo

Pueden obtenerse hidrazinas de arilo o heteroarilo por acoplamiento de un haluro de arilo/heteroarilo con benzofenona hidrazona en presencia de un catalizador de paladio, un ligando fosfina y una base (Mauger y Mignani (2005) *Advanced Synthesis and Catalysis* 347 (6), 773-782; Haddad, y col. (2004) *Tetrahedron Lett.* 45, 5935-7; Haddad y Baron (2002) 43 (12), 2171-2173; Wagaw y col. (1999) 121 (44) 10251-10263 (Procedimiento J). El producto acoplado se hidroliza posteriormente por calentamiento a reflujo en un ácido acuoso y un codisolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, para producir la hidrazina de arilo/heteroarilo (Procedimiento K).

El Esquema 4 a continuación ilustra un esquema de síntesis que puede usarse para preparar cetona 11 (es decir, cetona 1 en la que R<sup>5</sup> es metoxicarbonilo y R<sup>6</sup> es hidrógeno) para usar como reactivo en el Esquema 1.

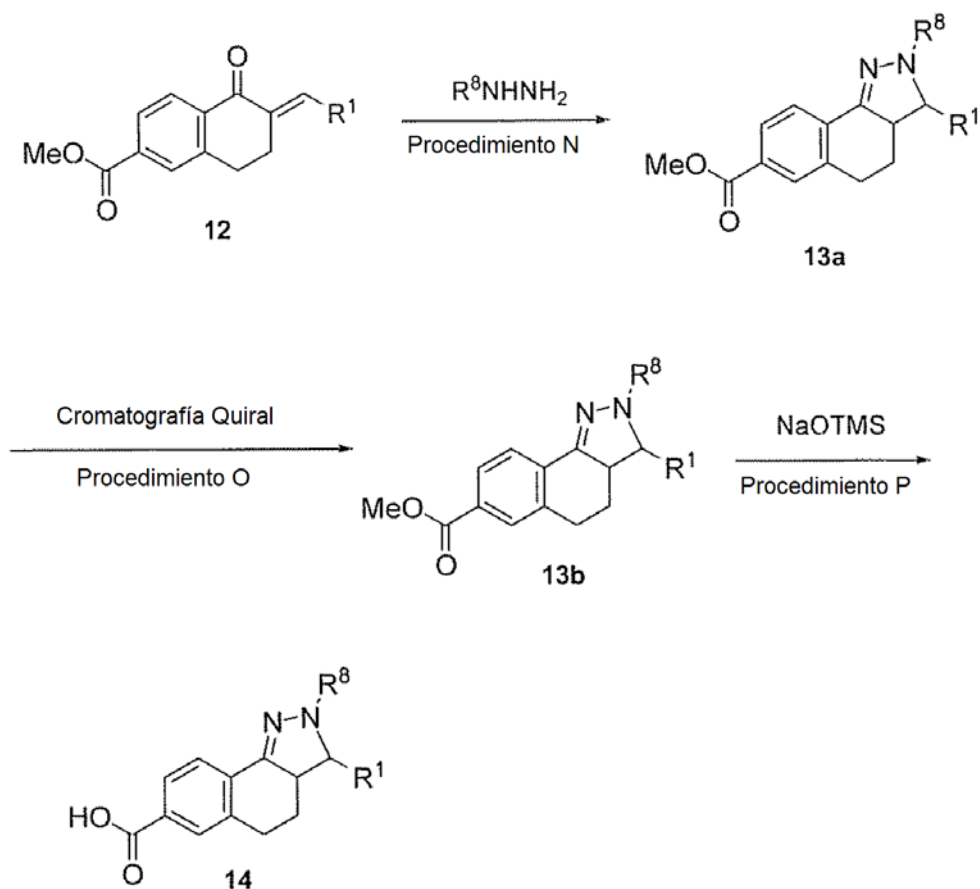
ESQUEMA 4Procedimientos L y M. Preparación de Tetralona 11

De manera similar a la descrita por Gerlach y Wollmann en *Tetrahedron Letters* (1992), 33 (38), 5499-5502, puede prepararse cetona 11 a partir de cetona fenólica 9 por triflación con anhídrido triflico y piridina en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno y heptano, seguido de posterior carbonilación con monóxido de carbono catalizada por paladio en dimetilformamida y metanol.

Se describe en la bibliografía la síntesis de otras cetonas útiles en la preparación de pirazolinas descritas en el Esquema 1 (por ejemplo, véase Reiter y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 7, 2307-2312; Koch y col., *Patente de Estados Unidos* 5.550.152 (1996); Ferraz y col. *Tetrahedron* (2003) 59 (31) 5817-5821; Cannon y col., *Journal of Medicinal Chemistry* (1989) 32 (9), 2210-2214; y Beugelmans, y col. *Journal of Organic Chemistry* (1985), 50 (24), 4933-4938). Tales cetonas pueden derivarse adicionalmente usando procedimientos de rutina conocidos en la técnica (tales como los procedimientos que se describen en *COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS*, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience) u otros libros de referencia convencionales).

El Esquema 5 a continuación ilustra un esquema de síntesis que puede usarse para preparar ácido de pirazolina 14 (es decir, ácido de pirazolina 5a en el que X es carbono y la posición del sustituyente R<sup>5</sup> carboxi es como se presenta) que puede derivarse adicionalmente como se muestra en el Esquema 2.

## ESQUEMA 5

Procedimiento N: Condensación de Pirazolina

- 5 Puede obtenerse pirazolina 13a por condensación de  $R^8NHNH_2$  con cetona 12  $\alpha,\beta$ -insaturada (preparada como se describe en el Esquema 1, Procedimiento A1) en un alcohol calentado a reflujo, tal como metanol o etanol, y de uno a dos equivalentes de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano u otra fuente adecuada de cloruro de hidrógeno. Después de 4 a 24 horas, la mezcla de reacción se enfría, y se aísla éster de pirazolina 13a por filtración.

Procedimiento O: Resolución Quiral

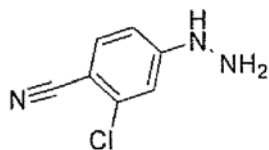
- 10 Generalmente pueden obtenerse ésteres de pirazolina 13b enriquecidos estereoisoméricamente usando cromatografía tal como HPLC sobre una resina asimétrica con una fase móvil que comprende un hidrocarburo o hidrocarburo halogenado, tal como heptano, hexano, o diclorometano, y que contiene adicionalmente un codisolvente, tal como isopropanol (de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 50% en volumen, típicamente de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20% en volumen), y una alquilamina (por ejemplo, del 0 al 5% en volumen, típicamente aproximadamente el 0,1% de dietilamina en volumen). Generalmente pueden obtenerse
- 15 también compuestos enriquecidos estereoisoméricamente usando cromatografía de fluido supercrítico (SFC) sobre una resina asimétrica con una fase móvil que comprende un alcohol (de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 60% en volumen, típicamente de aproximadamente el 50% en volumen) y dióxido de carbono. Los ejemplos de resinas útiles incluyen, pero sin limitación, Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA y Chiralpak AS-H. La concentración del eluido proporciona la mezcla 13b enriquecida estereoisoméricamente.

Procedimiento P: Hidrólisis

20 Una mezcla de éster de pirazolina 13b en un disolvente orgánico adecuado tal como tetrahidrofurano se trata con trimetilsilanoato sódico, habitualmente de uno a tres equivalentes, en una atmósfera inerte. La reacción se realiza entre temperatura ambiente y 50°C.

N. Ejemplos de Compuestos

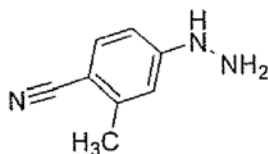
## Preparación 1



## Clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo

5 Una mezcla de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 129 mmol), hidrazina monohidrato (9,4 ml, 193 mmol) y etanol (80 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas (Procedimiento H y Esquema 3a). La mezcla se diluyó con agua (200 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar un sólido blanquecino (16,8 g). El sólido se suspendió en éter dietílico (400 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 2 N/éter (50 ml, 100 mmol). El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo en forma de un sólido blanco (16,3 g, 79,9 mmol, rendimiento del 62%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,63 (s a, 3 H), 9,17 (s a, 1 H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H). ES-EM m/z 168 (M+H).

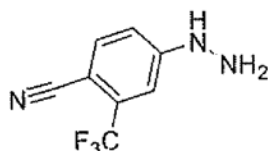
## Preparación 2



## Clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo

15 Una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (20,4 g, 151 mmol), hidrazina monohidrato (14,6 ml, 302 mmol) y etanol (80 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas (Procedimiento H y Esquema 3a). La mezcla se diluyó con agua (200 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar un sólido blanquecino (16,1 g). El sólido se suspendió en éter dietílico (400 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 2 N/éter (55 ml, 110 mmol). El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo en forma de un sólido blanco (15,6 g, 85,0 mmol, rendimiento del 56%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,42 (s a, 1 H), 8,33 (s a, 3H), 7,51 (d, J = 8 6 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 1 9 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H). ES-EM m/z 148 (M+H)

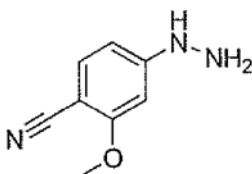
## Preparación 3



## Clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(trifluorometil)benzonitrilo

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 a partir de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,89 g, 10 mmol) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo, a 80°C, dando un sólido blanquecino (1,89 g, 8 0 mmol, rendimiento del 80%). ES-EM m/z 202 (M+H).

## Preparación 4

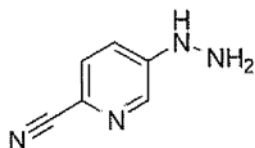


30 Clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metoxibenzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 a partir de 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (4,97 g, 32,9 mmol) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo, calentando a reflujo durante una noche para dar clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metoxibenzonitrilo (3,54 g, 17,8 mmol, rendimiento del 54%) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 6,44 (dd, J = 8,46, 2,01 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,41 (d, J =

8,32 Hz, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 8,40 (s, 1 H) ES-EM m/z 164 (M+H).

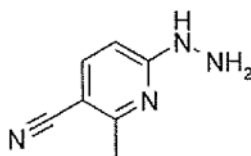
## Preparación 5



## Diclorhidrato de 5-hidrazinilpicolinonitrilo

- 5 A una solución de 5-aminopicolinonitrilo (1,0 g, 8,4 mmol) en ácido sulfúrico ac. al 20% (20 ml) a 0°C se le añadió lentamente nitrato sódico (590 mg, 9,2 mmol) en agua (3 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Esta solución se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y después se trató lentamente con una solución enfriada con hielo de cloruro de estaño (II) dihidrato (5,7 g, 25,2 mmol) en ácido sulfúrico al 20% (20 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La solución se agitó a 0°C durante 15 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con hidróxido de amonio y las sales de estaño resultantes se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y tetrahidrofurano y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (aproximadamente 3 ml). La mezcla se evaporó y el sólido resultante se trituró con éter dietílico y se secó a alto vacío durante una noche para dar una mezcla 2:1 de diclorhidrato de 5-hidrazinilpicolinonitrilo respecto a material de partida (875 mg). ES-EM m/z 135 (M+H).

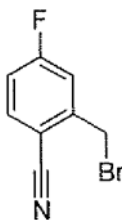
## Preparación 6



## 6-Hidrazinil-2-metilnicotinonitrilo

- 20 A una suspensión de 6-cloro-2-metilnicotinonitrilo (6,2 mmol) en 6,2 ml de etanol se le añadió hidrazina monohidrato (9,3 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2 ml de agua. Se calentó de nuevo a 80°C hasta alcanzar una solución transparente y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y finalmente en un baño de hielo. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío al 50% y se secó al vacío para dar 550 mg del producto sólido deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 6,60 (s a, 1 H), 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H). ES-EM m/z 149 (M+H)

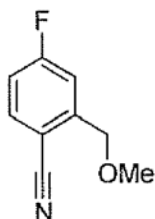
## Preparación 7



## 2-(Bromometil)-4-fluorobenzonitrilo

- 30 Una solución de 2-metil-4-fluoro-benzonitrilo (3,5 g, 25,9 mmol) en 40 ml de tetracloruro de carbono se trató con N-bromosuccinimida (4,6 g, 25,9 mmol) y peróxido de benzoilo (157 mg, 0,65 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con tetracloruro de carbono. El filtrado se condensó y se purificó por cromatografía de fase normal en columna ultrarrápida sobre una columna de 50 g de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5 - 50%/hexanos). Se separaron dos picos. Se determinó que el segundo pico en eluir es el producto deseado. Las fracciones puras de este pico se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo (1,35 g, 0,63 mmol, rendimiento del 25%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,79 (s, 2 H), 7,44 (dt, J = 8,59, 2,69 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 9,53, 2,55 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,59, 5,64 Hz, 1 H).

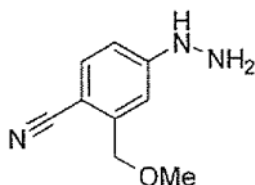
## Preparación 8



4-Fluoro-2-(metoximetil)benzonitrilo

5 Una solución de 2-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo (501 mg, 2,3 mmol) en metanol (5 ml) se trató con metóxido  
 sódico (5,6 ml de una solución 0,5 M en metanol, 2,81 mmol), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y  
 después se calentó a 55°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se condensó a sequedad y  
 se purificó directamente por cromatografía de fase normal en columna ultrarrápida sobre una columna de 20 g de gel  
 de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5 - 60%/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron  
 10 al vacío para producir 4-fluoro-2-(metoximetil)benzonitrilo (110 mg, 0,66 mmol, rendimiento del 28%) en forma de un  
 aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,97 (dd, J = 8,46, 5,50 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 9,53, 2,55 Hz, 1 H), 7,39  
 (td, J = 8,59, 2,69 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,37 (s, 3 H).

## Preparación 9

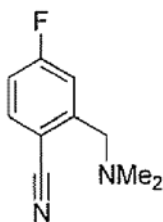


Clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(metoximetil)benzonitrilo

15 Una mezcla de 4-fluoro-2-(metoximetil)benzonitrilo (110 mg, 0,67 mmol), hidrazina monohidrato (133 mg, 0,13 ml,  
 2,6 mmol) y etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se  
 condensó. El residuo se disolvió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 2,0 N en éter dietílico. El disolvente  
 se retiró y el sólido se secó para dar clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(metoximetil)benzonitrilo en forma de un sólido  
 blanquecino,

20

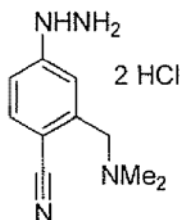
## Preparación 10



2-((Dimetilamino)metil)-4-fluorobenzonitrilo

25 Una mezcla de 2-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo (423 mg, 1,9 mmol) y dimetilamina 2,0 M (4 ml) se agitó a  
 temperatura ambiente durante treinta minutos. Después, la mezcla se concentró, se purificó por cromatografía de  
 fase normal en columna ultrarrápida, sobre una columna de 20 g de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5 -  
 45%/hexanos) y se concentró al vacío para producir 2-((dimetilamino)metil)-4-fluorobenzonitrilo (241 mg, 1,35 mmol,  
 68%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (dd, J = 8,59, 5,37 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 9,94, 2,69 Hz, 1 H), 7,35  
 (td, J = 8,46, 2,69 Hz, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 2,19 (s, 6 H)

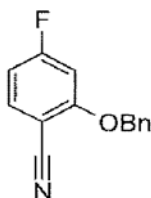
## Preparación 11



## Diclorhidrato de 2-((dimetilamino)metil)-4-hidrazinilbenzonitrilo

5 Una mezcla de 2-((dimetilamino)metil)-4-fluorobenzonitrilo (241 mg, 1,35 mmol), hidrazina monohidrato (101 mg, 0,10 ml, 2,0 mmol) y etanol (5 ml) se calentó durante una noche a 90°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en éter dietílico y se trató con cloruro de hidrógeno 2,0 M en éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó para dar diclorhidrato de 2-((dimetilamino)metil)-4-hidrazinilbenzonitrilo (430 mg, 1,63 mmol, rendimiento >100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 2,78 (s, 6 H). ES-EM m/z 191 (M+H).

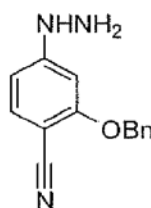
## Preparación 12



## 2-(Benciloxi)-4-fluorobenzonitrilo

15 Se añadió lentamente alcohol bencilico (3,25 g, 30 mmol) a una suspensión agitada de hidruro sódico (1,15 g, 28,7 mmol) en tolueno (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió 2,4-difluorobenzonitrilo todo de una vez y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se condensó. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo caliente y se trituró con hexano para dar 2-(benciloxi)-4-fluorobenzonitrilo (5,4 g, 23,8 mmol, rendimiento del 88%) en forma de un sólido blanco, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,30 (s, 2 H), 6,99 (td, J = 8,46, 2,42 Hz, 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 6 H), 7,86 (dd, J = 8,59, 6,44 Hz, 1 H).

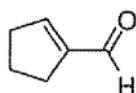
## Preparación 13



## 2-(benciloxi)-4-hidrazinilbenzonitrilo

25 Una solución de 2-(benciloxi)-4-fluorobenzonitrilo (4,8 g, 21 mmol) en etanol (80 ml) se trató con hidrazina monohidrato (2,6 g, 2,5 ml, 53 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió agua y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se condensó para dar 2-(benciloxi)-4-hidrazinilbenzonitrilo (3,8 g, 15,8 mmol, rendimiento del 75%) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,27 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,36 (dd, J = 8,73, 1,75 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 1,61 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,32 - 7,51 (m, 5 H), 7,78 (s, 1 H). ES-EM m/z 240 (M+H)

## Preparación 14



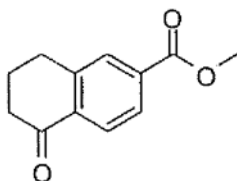
## Ciclopent-1-enocarbaldehído

A una solución de peryodato sódico (28,3 g, 0,13 mol) en agua (250 ml) se le añadió una solución en éter etílico (150 ml) de 1,2-ciclohexanodiol (12,0 g, 0,10 mol). La solución se agitó durante treinta minutos a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió hidróxido potásico acuoso al 20% (40 ml) y la solución se agitó durante una hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó ciclopent-1-enocarbaldehído en forma de un aceite amarillo (6,0 g, rendimiento del 62%). HPLC de fase inversa sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R = 0,825$  minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 4 minutos a 4 ml/minuto con detección a 254 nm, a 20°C);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,83 - 1,93 (m, 2 H), 2,36 (td,  $J = 7,65, 2,15$  Hz, 2 H), 2,50 - 2,59 (m, 2 H), 7,01 - 7,08 (m, 1 H), 9,73 (s, 1 H),

5

10

## Preparación 15



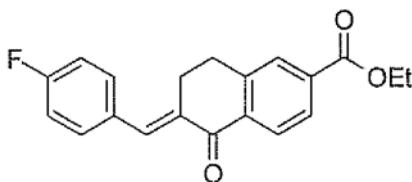
5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

Una solución de ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (5,14 g, 27,0 mmol) (Peakdale Molecular) en ácido clorhídrico 4 N en metanol se calentó a reflujo durante dieciocho horas. La solución se llevó de nuevo a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y cloruro sódico saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración seguida de concentración al vacío proporcionó 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido pardo (4,76 g, rendimiento del 86%). HPLC de fase inversa sobre una columna C18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R = 1,90$  minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 4 minutos a 4 ml/minuto con detección a 254 nm, a 20°C),  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,99 - 2,08 (m, 2 H), 2,58 - 2,66 (m, 2 H), 2,99 (t,  $J = 6,04$  Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 7,83 - 7,87 (m, 1 H), 7,91 (d,  $J = 0,81$  Hz, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, 1 H).

15

20

## Preparación 16



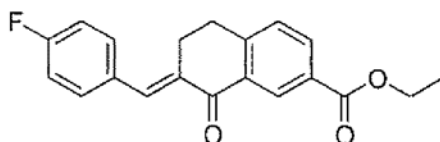
6-(4-Fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento A2. El precipitado bruto era una mezcla de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo, 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo y ácido 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. La mezcla se combinó con 4-fluorobenzaldehído (0,5 ml), etanol (40 ml) y cloruro de hidrógeno 4 N/dioxano (10 ml) y se calentó a reflujo durante 20 horas. La solución se vertió en 200 ml de agua, se filtró y se secó para dar 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanquecino (826 mg, 2,55 mmol, rendimiento del 49%).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (t,  $J = 7,12$  Hz, 3 H), 3,06 (m, 4 H), 4,34 (c,  $J = 6,98$  Hz, 2 H), 7,31 (t,  $J = 8,86$  Hz, 2 H), 7,62 (dd,  $J = 8,59, 5,64$  Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,94 (m, 2 H), 8,06 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H). ES-EM  $m/z$  325 (M+H)

25

30

## Preparación 17



7-(4-fluorobencilideno)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo

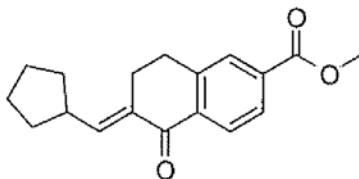
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento A2 a partir de ácido 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico y 4-fluorobenzaldehído en forma de un sólido blanquecino (rendimiento del 64%).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,34 (t,  $J = 7,12$  Hz, 3 H), 3,05 (m, 4 H), 4,34 (c,  $J = 7,25$  Hz, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,54 (d,  $J = 7,79$  Hz, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 8,10 (dd,  $J = 7,92, 2,01$  Hz, 1 H), 8,49 (d,  $J = 1,88$  Hz, 1 H). ES-EM  $m/z$  325 (M+H).

35

40



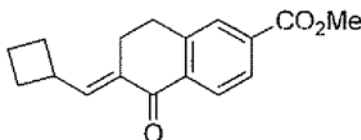
## Preparación 18



## 6-(Ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

5 A una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (3,4 g, 16,7 mmol) en metanol (30 ml) se le añadieron ciclopentanocarboxaldehído (3,3 g, 33,3 mmol) y pirrolidina (2,78 ml, 33,3 mmol). La solución se agitó durante veinte horas a temperatura ambiente. La reacción se recargó con 0,5 ml de ciclopentanocarboxaldehído. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido (2,8 g, rendimiento del 60%). CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R = 6,71$  minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 8 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C). ES-EM m/z 285 (M+H);  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 - 1,39 (m, 2 H), 1,52 - 1,74 (m, 4 H), 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 2,77 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 2,79 - 2,90 (m, 1 H), 2,97 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 6,71 (d, J = 9,94 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 6,44 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,06 Hz, 1 H).

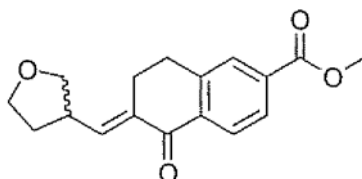
## Preparación 19



## 15 6-(Ciclobutilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

Una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (600 mg, 2,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a la temperatura de un baño de hielo y se trató con hexametildisilazida de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante veinte minutos, se añadió lentamente ciclobutanocarboxaldehído (J. Med. Chem. 1989, 32, 1001-6) (24 ml de una solución 0,5 M en tetrahidrofurano) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 3 días. La mezcla se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal en columna ultrarrápida sobre una columna de 50 g de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5 - 50%/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para producir 6-(ciclobutilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,1 mmol, rendimiento del 38%).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,81 - 2,03 (m, 4 H), 2,14 - 2,27 (m, 2 H), 2,71 (t, J = 6,58 Hz, 2 H), 2,93 - 3,00 (m, 2 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 6,91 (d, J = 9,13 Hz, 1 H), 7,84 - 7,95 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 8,06 Hz, 1 H). ES-EM m/z 271 (M+H).

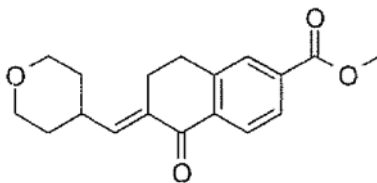
## Preparación 20



## 30 (±)-5-oxo-6-((tetrahidrofuran-3-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

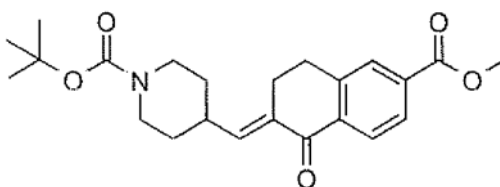
A una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (240 mg, 1,2 mmol) en metanol (3 ml) se le añadieron (±)-tetrahidrofuran-3-carboxaldehído (240 mg, 2,4 mmol) y pirrolidina (0,20 ml, 2,4 mmol). La solución se agitó durante veinte horas a temperatura ambiente y durante cuatro horas a 45°C. La reacción se concentró al vacío. La cromatografía (sobre sílice, acetato de etilo/hexano) proporcionó (±)-5-oxo-6-((tetrahidrofuran-3-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo, una mezcla de estereoisómeros, en forma de un aceite naranja (200 mg, rendimiento del 58%). CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R = 2,52$  minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 4 minutos a 4 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C). ES-EM m/z 287 (M+H)

## Preparación 21

5-oxo-6-((Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

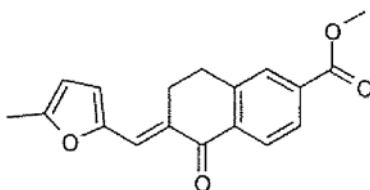
5 Una solución de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (2,9 mmol), tetrahidro-piran-4-carbaldehído (3,2 mmol) y piperidina (3,2 mmol) en 6 ml de metanol se calentó a 65°C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano del 10% al 40%, para dar 430 mg del producto deseado. ES-EM *m/z* 301 (M+H).

## Preparación 22

4-((6-(Metoxicarbonil)-1-oxo-3,4-dihidronaftalen-2(1*H*)-ilideno)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 21 con la excepción de que se usó 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de tetrahidro-piran-4-carbaldehído, para dar el compuesto del título con un rendimiento del 71%. ES-EM *m/z* 422 (M+Na).

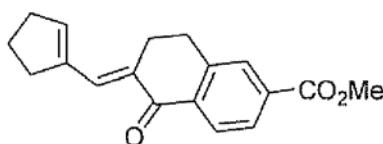
## Preparación 23



6-(5-Metil-2-furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento A3 a partir de éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (396 mg, 1,9 mmol) y 5-metil-2-furaldehído (192 mg, 2,0 mmol). ES-EM *m/z* 297 (M+H).

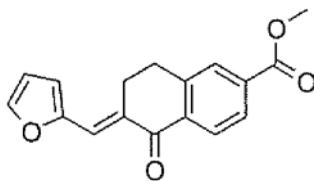
## Preparación 24



6-(Ciclopent-1-en-1-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (396 mg, 1,9 mmol) y 1-ciclopentenocarbaldehído (220 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A3 con un rendimiento del 70%. ES-EM *m/z* 283 (M+H)

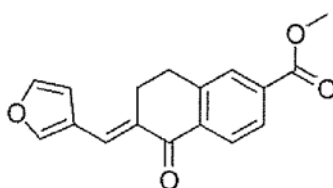
## Preparación 25



6-(2-Furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (396 mg, 1,9 mmol) y 2-furaldehído (192 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A3 con un rendimiento del 80% ES-EM m/z 283 (M+H).

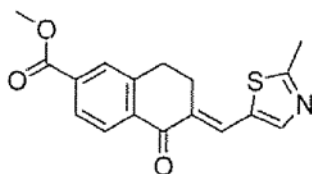
## Preparación 26



6-(3-Furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (396 mg, 1,9 mmol) y 3-furaldehído (192 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A3 con un rendimiento del 80%. ES-EM m/z 283 (M+H)

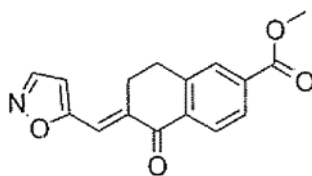
## Preparación 27



- 15 6-[(2-Metil-1,3-tiazol-5-il)metileno]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (396 mg, 1,9 mmol) y 2-metil-1,3-tiazol-5-carbaldehído (220 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A3 con un rendimiento del 60%. ES-EM m/z 314 (M+H)

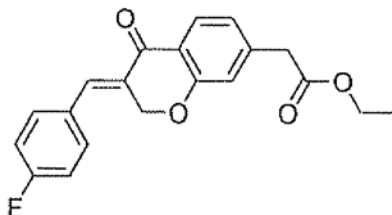
## Preparación 28



- 20 6-(Isoxazol-5-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (396 mg, 1,9 mmol) e isoxazol-5-carbaldehído (200 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A3 con un rendimiento del 55%. ES-EM m/z 284 (M+H)

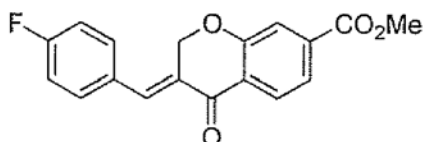
## Preparación 29



[3-(4-Fluorobencilideno)-4-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il]acetato de etilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de [4-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il]acetato de metilo (LA Reiter y col., Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7, 2307-2312) y 4-fluorobenzaldehído de acuerdo con el Procedimiento A2 con un rendimiento del 45%. ES-EM m/z 341 (M+H).

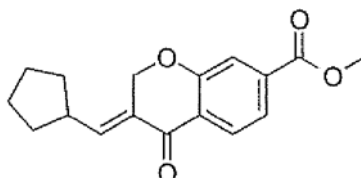
## Preparación 30



3-(4-Fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Koch, K., y Biggers, M. S. J. Org. Chem. 1994, 59, 1216-1218) y 4-fluorobenzaldehído de acuerdo con el Procedimiento A2 usando metanol y cloruro de hidrógeno 4 N/dioxano. Sólido blanquecino (rendimiento del 76%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 5,48 (s, 1 H), 7,35 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,50 - 7,61 (m, 3 H), 7,66 (d, J = 7,25 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 8,06 Hz, 1 H).

## Preparación 31

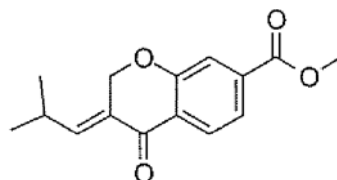


3-(Ciclopentilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A1 a partir de 4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Koch, K., y Biggers, M. S. J. Org. Chem., 1994, 59, 1216-1218) y ciclopentanocarboxaldehído en forma de un sólido blanquecino (2,12 g, 7,42 mmol, rendimiento del 76%). ES-EM m/z 287 (M+H).

20

## Preparación 32

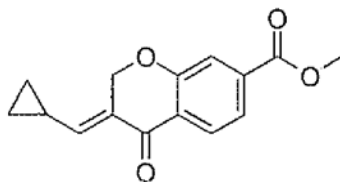


3-(2-Metilpropilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A1 a partir de 4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Koch, K., y Biggers, M. S. J. Org. Chem. 1994, 59, 1216-1218) e isobutiraldehído. Después de agitar durante una noche, la solución se repartió entre cloruro de hidrógeno 1 N y acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con cloruro de hidrógeno 1 N y salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 20%/hexanos) para dar 3-(2-metilpropilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido oleoso (730 mg, 2,8 mmol, rendimiento del 58%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,65 (dt, J = 10,3, 1,7 Hz, 1 H), 5,22 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 2,73 - 2,86 (m, 1 H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). ES-EM m/z 261 (M+H).

30

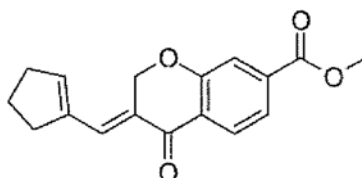
## Preparación 33



## 3-(Ciclopropilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento A1 a partir de 4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Koch, K., y Biggers, M. S. J. Org. Chem., 1994, 59, 1216-1218) y ciclopropanocarboxaldehído en forma de un sólido blanquecino (1,14 g, rendimiento del 91%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 - 0,86 (m, 2 H), 1,00 - 1,11 (m, 2 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 5,31 (d, J = 1,56 Hz, 2 H), 6,27 (d, J = 11,33 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,20, 1,56 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,20 Hz, 1 H). ES-EM m/z 259 (M+H),

## Preparación 34



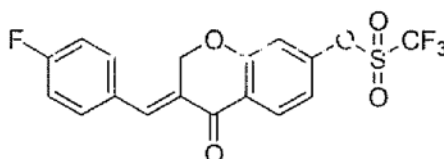
10

## 3-(Ciclopentenilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo

15 A una solución de 4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (500 mg, 2,4 mmol) en metanol (5 ml) se le añadieron ciclopent-1-enocarbaldehído (465 mg, 4,8 mmol) y pirrolidina (0,40 ml, 4,8 mmol). La solución se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El precipitado pardo resultante se recogió por filtración al vacío y se secó para dar 3-(ciclopentenilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (444 mg, rendimiento del 64%). CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm, t<sub>R</sub> = 6,49 minutos (acetoniitrilo del 10 al 90%/agua durante 8 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C); ES-EM m/z 285 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,88 - 1,99 (m, 2 H), 2,43 (d, J = 13,16 Hz, 2 H), 2,63 (t, J = 6,98 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 6,45 (s a, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 1,34 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,06, 1,61 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,32 Hz, 1 H)

20

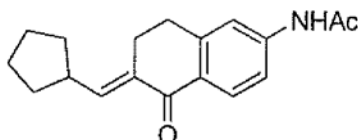
## Preparación 35



## Trifluorometanosulfonato de 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-ilo

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento A1 a partir de trifluorometanosulfonato de 4-oxocroman-7-ilo (500 mg, 1,7 mmol) (Patente de Estados Unidos N° 5.550.152; Ejemplo 1, Etapa C) y 4-fluorobenzaldehído (0,21 ml, 2,0 mmol) para dar trifluorometanosulfonato de 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-ilo (260 mg, 0,65 mmol, rendimiento del 40%) en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,52 (d, J = 1,88 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J = 8,73, 2,28 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H), 7,56 (dd, J = 8,73, 5,50 Hz, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,86 Hz, 1 H). ES-EM m/z 403 (M+H)

## Preparación 36

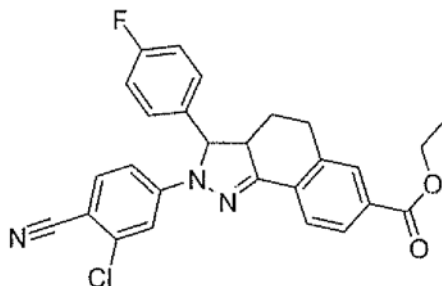


30

## N-(6-(Ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

Una mezcla de 6-acetamido-1-tetralona (Ryan Scientific) (200 mg, 0,98 mmol) y ciclopentanocarboxaldehído (0,21 ml, 1,9 mmol) en metanol (2 ml) se trató con pirrolidina (0,25 ml, 2,9 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a 55°C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cloruro de hidrógeno 1 N (4 ml) se filtró a través de un tubo Chem Elute (CE101 1) eluyendo con diclorometano al 90%/acetato de etilo al 10% y el filtrado se condensó, dando (*E*)-*N*-(6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (200 mg, 0,71 mmol, rendimiento del 72%) en forma de una espuma castaña. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 - 1,44 (m, 2 H), 1,52 - 1,76 (m, 4 H), 1,77 - 1,90 (m, 2H), 2,08 (s, 3 H), 2,70 - 2,92 (m, 5 H), 6,63 (d, J = 9,67 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 10,23 (s, 1 H). ES-EM m/z 284 (M+H).

## 10 Ejemplo 1



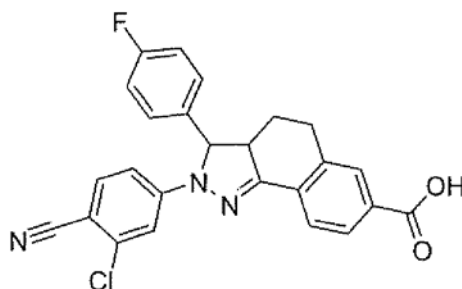
2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (Preparación 16; 324 mg, 1 0 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1; 306 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B (sólido amarillo, 394 mg, 0,830 mmol, rendimiento del 83%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-etil-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (m, 1 H), 1,31 (t, J = 7,12 Hz, 3 H), 1,79 (m, 1 H), 2,95 (m, 2H), 3,97 (ddd, J = 13,49, 11,21, 4,83 Hz, 1 H), 4,31 (c, J = 6,98 Hz, 2 H), 5,94 (d, J = 11,28 Hz, 1 H), 7,15 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,19, 1,75 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,06 Hz, 1 H). ES-EM m/z 474 (M+H).

15

20

## Ejemplo 2

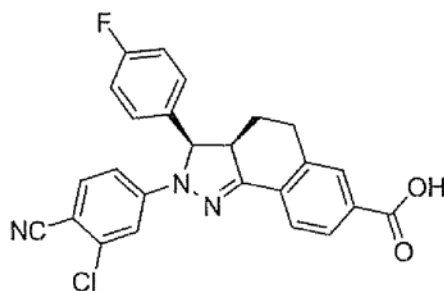


Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de etilo (Ejemplo 1; 330 mg, 0,696 mmol) de acuerdo con el Procedimiento C (sólido amarillo, 297 mg, 0,666 mmol, rendimiento del 96%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 5,93 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 7,15 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,07 (s, 1 H). ES-EM m/z 446 (M+H).

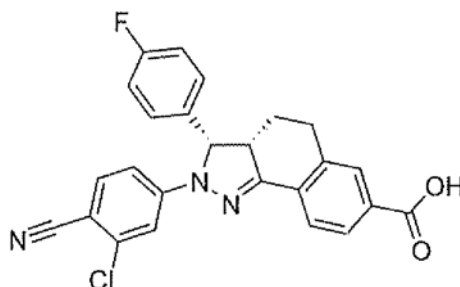
25

30

**Ejemplo 3**

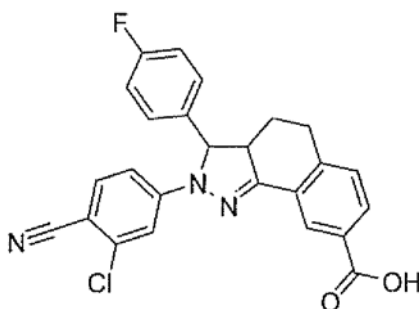
Ácido (3R,3aR)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 2 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución -  $t_R$  de HPLC quiral = 2,3 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

**Ejemplo 4**

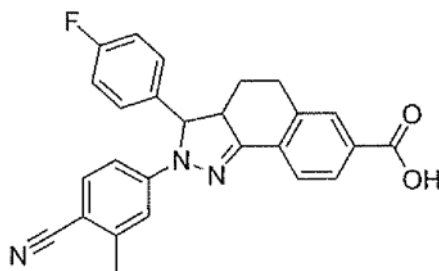
10 Ácido (3S,3aS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 2 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min) Segundo pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 4,0 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

**Ejemplo 5**

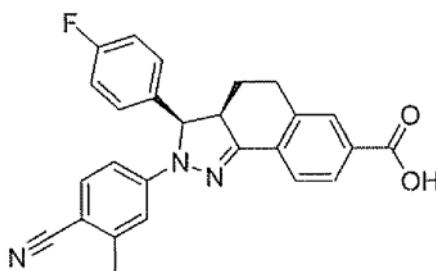
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-8-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir de 7-(4-fluorobencilideno)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (Preparación 17) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (sólido blanquecino, 299 mg). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3RS,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-8-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,80 (cd,  $J = 13,02, 5,24$  Hz, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 5,92 (d,  $J = 11,01$  Hz, 1 H), 7,15 (m, 6 H), 7,35 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1 H), 7,64 (d,  $J = 8,86$  Hz, 1 H), 7,86 (dd,  $J = 8,06, 1,61$  Hz, 1 H), 8,57 (d,  $J = 1,61$  Hz, 1 H), 13,17 (s, 1 H). ES-EM  $m/z$  446 (M+H).

**Ejemplo 6**

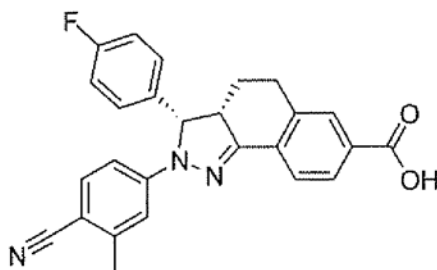
Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (Preparación 16; 324 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo (Preparación 2; 275 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (sólido, 290 mg, 0,68 mmol, rendimiento del 68%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*RS*,3*aRS*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,71 - 0,87 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,84 - 3,01 (m, 2 H), 3,86 - 3,98 (m, 1 H), 5,87 (d, J = 11,28 Hz, 1 H), 6,65 - 7,36 (m, 6 H), 7,48 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,19, 1,75 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,33 Hz, 1 H). ES-EM m/z 426 (M+H).

**Ejemplo 7**

Ácido (3*R*,3*aR*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

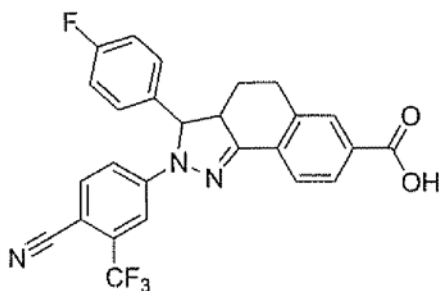
15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 6 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min), Segundo pico de elución: t<sub>R</sub> de HPLC quiral = 3,8 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 8**

20 Ácido (3*S*,3*aS*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

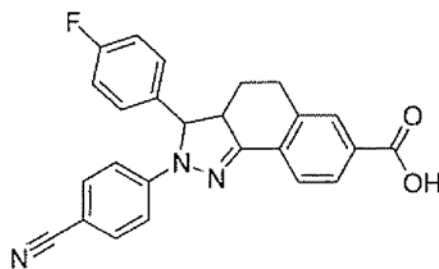
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 6 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min). Primer pico de elución: t<sub>R</sub> de HPLC



**Ejemplo 9**

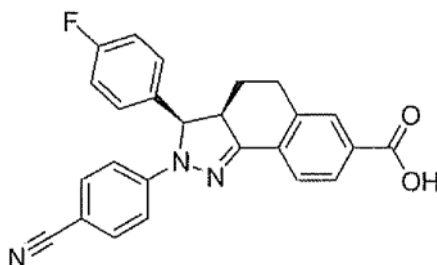
Ácido 2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (Preparación 16; 324 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Preparación 3; 356 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (sólido, 366 mg, 0,76 mmol, rendimiento del 76%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*RS*)-2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,77 - 0,91 (m, J = 13,17, 5,37 Hz, 1 H), 1,75 - 1,84 (m, 1 H), 2,94 (d, J = 2,96 Hz, 2 H), 3,94 - 4,05 (m, 1 H), 6,00 (d, J = 11,02 Hz, 1 H), 7,15 (s, 6H), 7,79 (s, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 8,33 Hz, 1 H). ES-EM m/z 480 (M+H).

**Ejemplo 10**

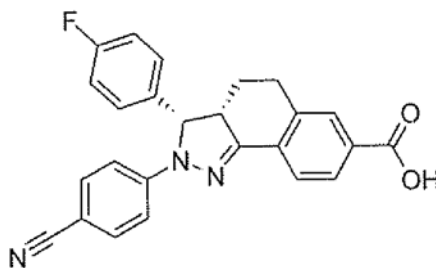
Ácido 2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (Preparación 16; 324 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (Aldrich, 254 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (sólido, 294 mg, 0,72 mmol, rendimiento del 72%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*RS*)-2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,70 - 0,88 (m, 1 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 1 H), 5,87 (d, J = 11,28 Hz, 1 H), 7,13 (s, 6 H), 7,57 (d, J = 9,14 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 8,05 (d, J = 8,33 Hz, 1 H). ES-EM m/z 412 (M+H).

**Ejemplo 11**

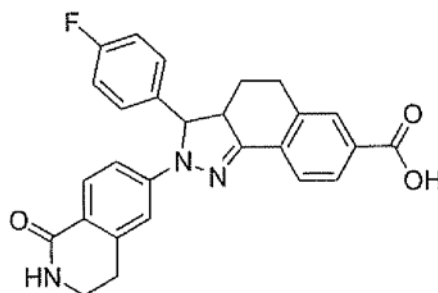
Ácido (3*R*,3a*R*)-2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 10 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min), Segundo pico de elución: t<sub>R</sub> de HPLC quiral = 3,4 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 12**

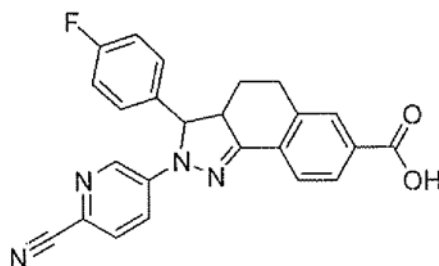
Ácido (3S,3aS)-2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 10 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 2,3 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 13**

- 10 Ácido 3-(4-fluorofenil)-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

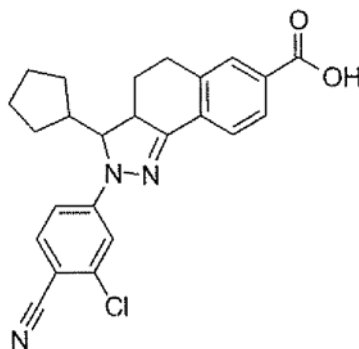
- 15 El compuesto del título se preparó como se indica a continuación: a 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (Preparación 16; 303 mg, 1,07 mmol) y 6-hidrazinil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (240 mg, 1,3 mmol) (Patente de Estados Unidos N° 6.432.974, Kelly y col., 13 de agosto de 2002, intermedio 2) se les añadieron etanol (8 ml) y etóxido sódico al 21% en etanol (1,5 ml, 4 mmol) en un vial. El vial se lavó abundantemente con argón y se calentó a 80°C durante una noche con agitación. La reacción se interrumpió con cloruro de hidrógeno 1 M (8 ml) y se diluyó con agua para dar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración al vacío, dando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 45-75%/agua, dando ácido ( $\pm$ )-3-(4-fluorofenil)-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico en forma de una mezcla 25/75 de los diastereómeros *cis/trans* (290 mg, 0,68 mmol, rendimiento del 63%). ES-EM m/z 430 (M+H).
- 20

**Ejemplo 14**

Trifluoroacetato del ácido 2-(6-cianopiridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

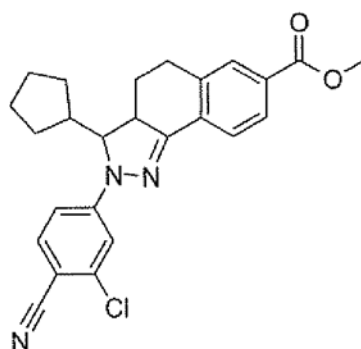
- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(4-fluorobencilideno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (Preparación 16; 0,300 g, 0,93 mmol) y diclorhidrato de 5-hidrazinilpicolinonitrilo (Preparación 5; 535 mg, 1,9 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El precipitado bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 40-80%/agua, dando el compuesto del título que estaba presente en gran medida como trifluoroacetato del ácido ( $\pm$ )-(3RS,3aRS)-2-(6-cianopiridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 43 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 11%).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75- 0,91 (m, 1 H), 1,74 - 1,87 (m, 1 H), 2,84 - 3,06 (m, 2 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 5,96 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 6,82 - 7,59 (m, 5 H), 7,76 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,32, 1,61 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 12,93 - 13,19 (m, 1 H). ES-EM m/z 413 (M+H).
- 30

## Ejemplo 15



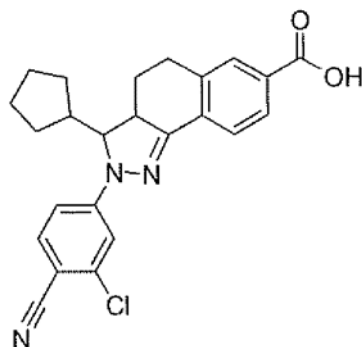
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 Etapa 1: Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo



10 Se suspendió 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18, 2,8 g, 9,9 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1, 2,6 g, 12,8 mmol). La solución se calentó a 80°C durante ocho horas. Se dejó que la solución volviera a la temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con etanol frío para proporcionar el compuesto del título presente en gran medida en forma de ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo (3,75 g, rendimiento del 87%). CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R$  = 7,45 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 8 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C); ES-EM m/z 434 (M+H);  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,06 - 1,54 (m, 6 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,21 (dd, J = 7,79, 2,15 Hz, 1 H), 2,82 - 2,94 (m, 2 H), 3,09 (d, J = 16,92 Hz, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,95 (dd, J = 9,67, 5,64 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 9,26, 1,75 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,06 Hz, 1 H).

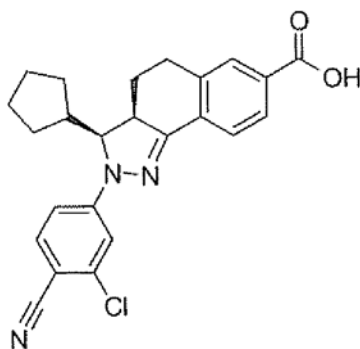
20 Etapa 2. Preparación de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico



25 A una solución del 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo de la etapa 1 (3,75 g, 8,6 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso al 10% (10 ml). La solución se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se concentró hasta la mitad del volumen y se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título presente en gran medida

5 en forma de ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 3,79 g, rendimiento cuantitativo). CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R$  = 6,74 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 8 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C); ES-EM  $m/z$  420 (M+H); EMAR calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 420,1473 (M+H)<sup>+</sup>. Encontrado: 420,1449. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,10 - 1,55 (m, 6 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 1,75 - 1,87 (m, 1 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,15 - 2,23 (m, 1 H), 2,78 - 2,91 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 16,11 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 9,26, 5,77 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,00, 1,75 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 7,79 Hz, 1 H).

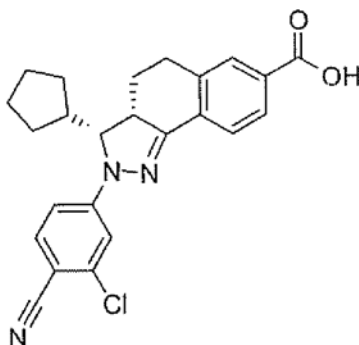
### Ejemplo 16



10 Ácido (3*S*,3*aR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 15 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, *n*-butanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min) Segundo pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 4,0 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; *n*-butanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

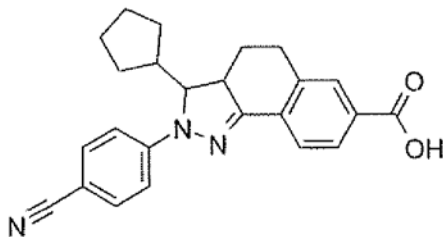
### Ejemplo 17



20 Ácido (3*R*,3*aS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 15 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, *n*-butanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 2,0 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; *n*-butanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

### Ejemplo 18

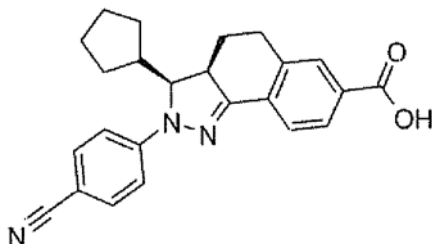


25 Ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (Aldrich) de acuerdo con el Procedimiento B y el

Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,18 - 1,54 (m, 7 H), 1,65 - 1,74 (m, 1 H), 1,77 - 1,89 (m, 1 H), 2,04 - 2,12 (m, 1 H), 2,20 - 2,28 (m, 1 H), 2,83 - 2,95 (m, 1 H), 3,05 - 3,14 (m, 1 H), 3,55 - 3,63 (m, 1 H), 4,91 (dd, *J* = 9,53, 5,50 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,86 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 8,86 Hz, 2 H), 7,82 (dd, *J* = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 12,99 (s a, 1 H); EMAR *m/z* 386,1838 (M+H).

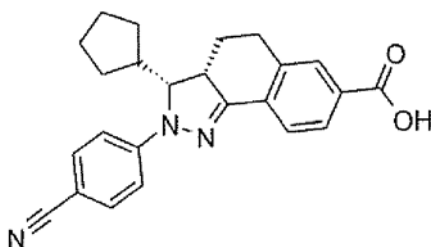
### Ejemplo 19



Ácido (3*S*,3*aR*)-2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 18 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min). Primer pico de elución: *t<sub>R</sub>* de HPLC quiral = 3,6 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

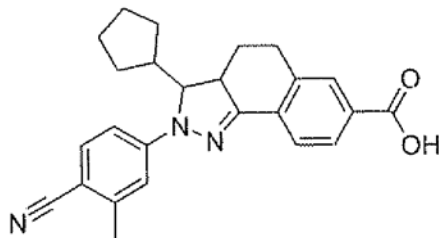
### Ejemplo 20



Ácido (3*R*,3*aS*)-2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 18 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min). Segundo pico de elución: *t<sub>R</sub>* de HPLC quiral = 7,1 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

### Ejemplo 21

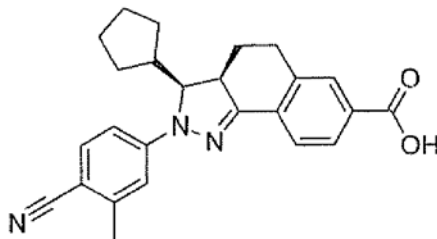


Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18, 310,5 mg, 1,09 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo (Preparación 2; 265 mg, 1,45 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (hidrólisis realizada a 60°C). El precipitado bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 60-95% /agua, dando el compuesto del título (sólido amarillo, 280 mg, 0,563 mmol, rendimiento del 64%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,12 - 1,56 (m, 7 H), 1,64 - 1,74 (m, 1 H), 1,76 - 1,92 (m, *J* = 12,89, 4,30 Hz, 1 H), 2,01 - 2,14 (m, 1 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,81 - 2,96 (m, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 9,67, 5,37 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 8,59, 2,15 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,86 Hz, 2 H), 7,82 (dd, *J* = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 12,99 (s a, 1 H); EMAR *m/z* 398,1838 (M+H).

= 8,59 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,01 (s, 1 H). ES-EM m/z 400 (M+H).

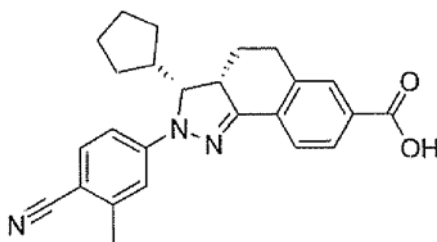
### Ejemplo 22



#### 5 Ácido (3S,3aR)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 21 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 2,31 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

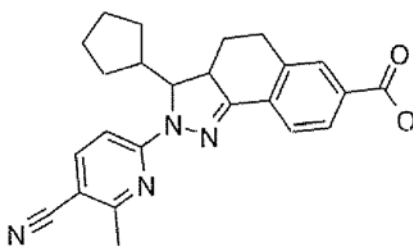
### 10 Ejemplo 23



#### 15 Ácido (3R,3aS)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 21 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Segundo pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 3,5 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

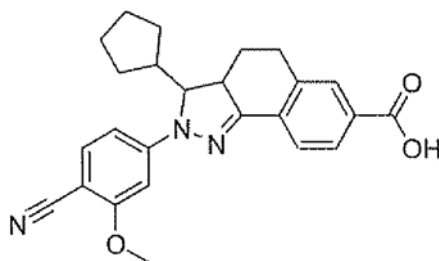
### Ejemplo 24



#### 20 Ácido 2-(5-ciano-6-metilpiridin-2-il)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

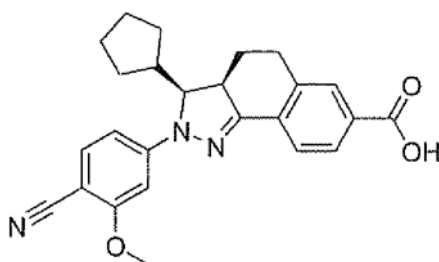
20 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18) y 6-hidrazinil-2-metilnicotinonitrilo (Preparación 6) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(5-ciano-6-metilpiridin-2-il)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 - 1,52 (m, 5 H), 1,56 - 1,89 (m, 5 H), 2,11 - 2,19 (m, 1 H), 2,22 - 2,28 (m, 1 H), 2,85 - 2,95 (m, 1 H), 3,55 - 3,63 (m, 1 H), 5,12 (dd, J = 9,70, 5,67 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,74 - 7,85 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,05 Hz, 1 H). ( $\text{CH}_3$  perdido debido al solapamiento con DMSO) EMAR m/z 401,1965 (M+H).

25

**Ejemplo 25**

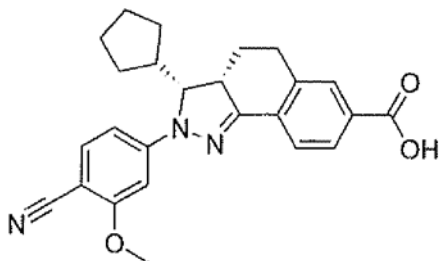
Ácido 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18; 310 mg, 1,09 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metoxibenzonitrilo (Preparación 4; 282 mg, 1,42 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B (se usó metanol en lugar de etanol como disolvente) y el Procedimiento C. El precipitado bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con acetonitrilo al 40-95%/agua, dando el compuesto del título (sólido amarillo, 220 mg, 0,53 mmol, rendimiento del 49%). El compuesto del título  
 10 estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3a*RS*)-2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,34 (m, 7 H), 1,65 - 1,90 (m, 2 H), 1,99 - 2,12 (m, 1 H), 2,18 - 2,27 (m, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 1 H), 3,04 - 3,13 (m, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,94 (dd,  $J = 9,67, 5,37$  Hz, 1 H), 6,80 (dd,  $J = 8,59, 1,88$  Hz, 1 H), 6,90 (d,  $J = 1,61$  Hz, 1 H), 7,45 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 7,81 (dd,  $J = 8,19, 1,48$  Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,08 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1 H), 13,02 (s, 1 H). ES-EM  $m/z$  416 (M+H).

**Ejemplo 26**

15 Ácido (3*S*,3a*R*)-2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

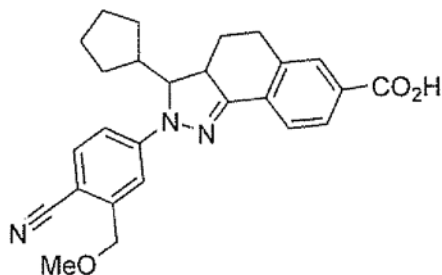
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 25 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak IA 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Segundo pico de elución;  $t_R$  de HPLC  
 20 quiral = 4,2 minutos (Chiralpak IA 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

**Ejemplo 27**

Ácido (3*R*,3a*S*)-2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 25 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak IA 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 3,4 minutos (Chiralpak IA 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

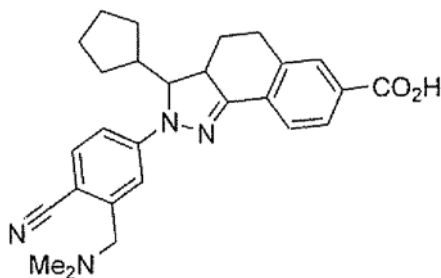
## Ejemplo 28



## Ácido 2-(4-ciano-3-(metoximetil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 Una mezcla de clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(metoximetil)benzonitrilo (Preparación 9), 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18; 209 mg, 0,73 mmol) y etanol (4 ml) se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante cuatro horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, dando 2-(4-ciano-3-(metoximetil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo. El éster se suspendió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (1 ml) y se trató con hidróxido sódico 2,5 N (1 ml) a temperatura ambiente. Después de cuatro horas, la mezcla se concentró a la mitad del volumen original, se trató con cloruro de hidrógeno 6 N (2 ml) y dimetilsulfóxido (24 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando ácido 2-(4-ciano-3-(metoximetil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (sólido amarillo/naranja, 65 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 18%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(4-ciano-3-(metoximetil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13,04 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 7,80 - 7,87 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 4,92 (dd, J = 9,80, 5,51 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,59 (ddd, J = 13,83, 9,40, 4,70 Hz, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,06 - 3,15 (m, 1 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H), 2,00 - 2,13 (m, 1 H), 1,65 - 1,89 (m, 2 H), 1,14 - 1,54 (m, 7 H). ES-EM m/z 430 (M+H)

## Ejemplo 29

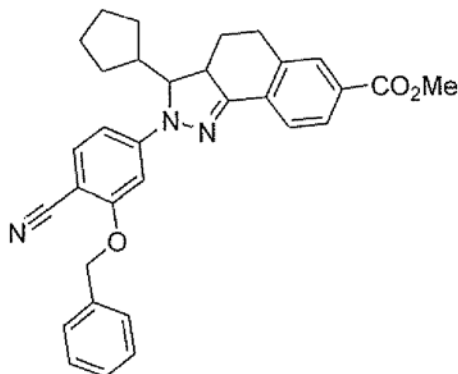


20 Trifluoroacetato del ácido 2-(4-ciano-3-((dimetilamino)metil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

25 Una mezcla de diclorhidrato de 2-((dimetilamino)metil)-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 11; 208 mg, 1,1 mmol), 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18; 153 mg, 0,54 mmol) y etanol (6 ml) se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante cuatro horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando 2-(4-ciano-3-((dimetilamino)metil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml) y se trató con hidróxido sódico 2,5 N (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 90 minutos, se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%) para producir trifluoroacetato del ácido 2-(4-ciano-3-((dimetilamino)metil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 104 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 35%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como trifluoroacetato del ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(4-ciano-3-((dimetilamino)metil)fenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,06 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 4,92 (dd, J = 9,53, 5,50 Hz, 1 H), 4,28 - 4,47 (m, 2 H), 3,62 (ddd, J = 13,56, 9,26, 4,83 Hz, 1 H), 3,12 (d, J = 16,11 Hz, 1 H), 2,89 - 2,97 (m, 1 H), 2,84 (s, 6H), 2,22 - 2,30 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 1,85 (ddd, J = 25,91, 13,02, 3,49 Hz, 1 H), 1,72 (s, 1 H), 1,15 - 1,56 (m, 7 H). ES-EM m/z 443 (M+H).



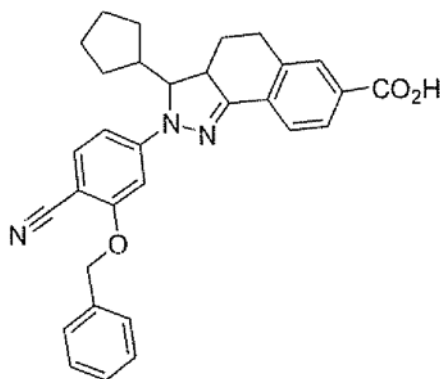
## Ejemplo 30



## 2-(3-(Benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo

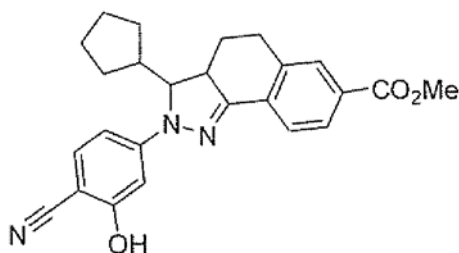
5 Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 13; 358 mg, 1,5 mmol), 6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 18; 284 mg, 1,0 mmol), etanol (7 ml) y 1 gota de cloruro de hidrógeno concentrado se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante 64 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal en columna ultrarrápida sobre una columna de 40 g de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 20 - 80%/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo (espuma amarilla, 485 mg, 0,96 mmol, rendimiento del 96%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,00 - 1,51 (m, 7 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,82 (ddd, J = 25,85, 12,96, 3,89 Hz, 1 H), 1,95 - 2,08 (m, 1 H), 2,15 - 2,31 (m, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 1 H), 3,11 (d, J = 16,38 Hz, 1 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,91 (dd, J = 9,53, 5,50 Hz, 1 H), 5,31 (c, J = 12,35 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,35 (t, J = 7,25 Hz, 1 H), 7,39 - 7,57 (m, 5 H), 7,80 - 7,92 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 8,32 Hz, 1 H). ES-EM m/z 506 (M+H).

## Ejemplo 31



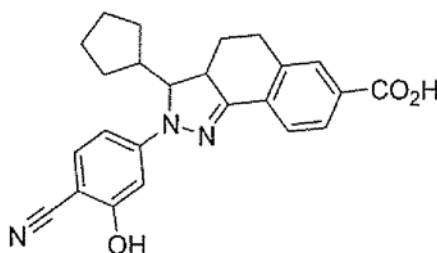
## Ácido 2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

20 Una mezcla de 2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 30; 100 mg, 0,20 mmol), tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml) se trató con hidróxido sódico 2,5 N (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentró hasta un tercio de su volumen original, se diluyó con agua (3 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 2 N (2 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando ácido 2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (sólido amarillo/naranja, 90 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 93%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,03 - 1,51 (m, 7 H), 1,57 - 1,69 (m, 1 H), 1,74 - 1,89 (m, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,57 (ddd, J = 13,70, 9,40, 4,30 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J = 9,53, 5,50 Hz, 1 H), 5,31 (c, J = 12,35 Hz, 2 H), 6,84 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,35 (t, J = 7,25 Hz, 1 H), 7,40 - 7,53 (m, 5 H), 7,81 - 7,88 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,03 (s, 1 H). ES-EM m/z 492 (M+H).

**Ejemplo 32**

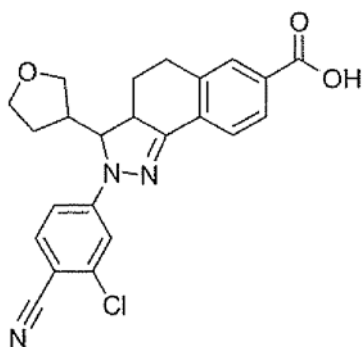
## 2-(4-Ciano-3-hidroxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo

5 Una mezcla de 2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 30, 345 mg, 0,68 mmol), paladio catalítico al 10% sobre carbono y acetato de etilo se hidrogenó a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno durante tres horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El sólido se suspendió en éter dietílico/hexanos y una pequeña cantidad de metanol y se filtró, dando 2-(4-ciano-3-hidroxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0,36 mmol, rendimiento del 53%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(4-ciano-3-hidroxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,10 - 1,58 (m, 7 H), 1,60 - 1,90 (m, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,79 - 2,95 (m, 1 H), 3,05 - 3,15 (m, 1 H), 3,58 (ddd, J = 13,76, 9,47, 4,70 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,77 (dd, J = 9,67, 5,37 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,82 - 7,93 (m, 2 H), 8,02 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H). ES-EM m/z 416 (M+H).

15 **Ejemplo 33**

## 2-(4-Ciano-3-hidroxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo

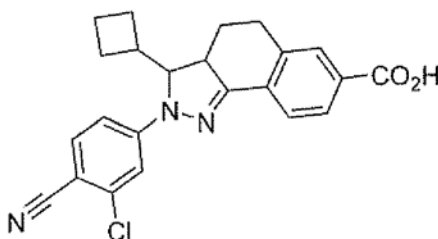
20 Una mezcla de ácido 2-(3-(benciloxi)-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 31; 70 mg, 0,14 mmol), acetato de etilo, tetrahidrofurano y metanol se trató con paladio al 10% sobre carbono (10 mg) y se hidrogenó durante cuatro horas a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando 2-(4-ciano-3-hidroxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo (57 mg, 0,14 mmol) en forma de un sólido amarillo. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(4-ciano-3-hidroxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,10 - 1,58 (m, 8 H), 1,61 - 1,75 (m, 1 H), 1,74 - 1,90 (m, 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,79 - 2,96 (m, 1 H), 3,09 (d, J = 16,11 Hz, 1 H), 3,57 (ddd, J = 13,76, 9,47, 4,70 Hz, 1 H), 4,76 (dd, J = 9,67, 5,37 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 8,86, 1,61 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 2 H), 8,00 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H). ES-EM m/z 402 (M+H).

**Ejemplo 34**

30 **Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico y ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico**

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C a partir de ( $\pm$ )-5-oxo-6-((tetrahidrofuran-3-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 20) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzocitrilo (Preparación 1), produciendo un sólido amarillo (167 mg, rendimiento cuantitativo). Los compuestos del título estaban presentes en gran medida en forma de ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico y ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico, respectivamente. CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R$  = 4,93 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 6 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C); ES-EM m/z 422 (M+H); EMAR calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 422,1266 (M+H)<sup>+</sup> Encontrado: 422,1257. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,51 - 1,99 (m, 3 H) 2,11 - 2,27 (m, 1 H) 2,91 (dd, J = 12,35, 4,03 Hz, 1 H) 3,03 - 3,13 (m, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 3,49 - 3,57 (m, 1 H) 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,73 (t, J = 8,06 Hz, 1 H), 3,77 - 3,85 (m, 1 H), 4,75 - 4,83 (m, 1 H), 4,99 (dd, J = 9,40, 6,71 Hz, 1 H), 7,18 (td, J = 8,59, 2,15 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 18,80, 2,15 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,86, 5,10 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 13,07 (s a, 1 H).

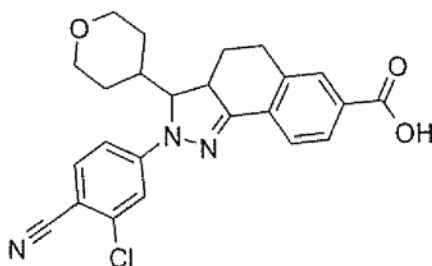
### Ejemplo 35



Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclobutil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico

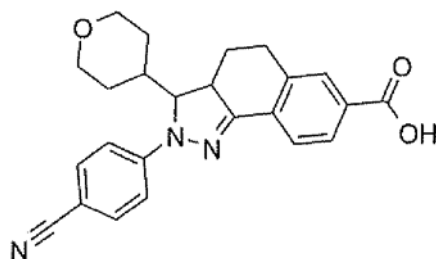
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C a partir de 6-(ciclobutilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 19) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzocitrilo (Preparación 1) para dar ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclobutil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (150 mg, 0,36 mmol, rendimiento del 65%) en forma de un sólido amarillo. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aSR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclobutil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,56 - 1,77 (m, 4 H), 1,77 - 1,98 (m, 3 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,80 - 2,93 (m, 1 H), 2,97 - 3,07 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 4,88 (dd, J = 9,40, 6,98 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,86, 1,88 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 8,06 Hz, 1 H). ES-EM m/z 420 (M+H)

### Ejemplo 36



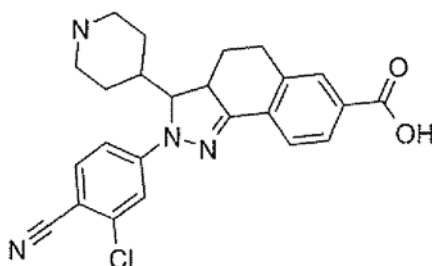
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-oxo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 21) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzocitrilo (Preparación 1) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,24 - 1,33 (m, 2 H), 1,40 (ddd, J = 24,57, 12,08, 4,70 Hz, 1 H), 1,50 - 1,57 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 2,25 - 2,32 (m, 1 H), 2,85 - 2,95 (m, 1 H), 3,07 - 3,20 (m, 3 H), 3,61 - 3,79 (m, 3 H), 4,83 (dd, J = 9,67, 3,76 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 1,61 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,32, 1,34 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 13,07 (s, 1 H), EMAR m/z 436,1445 (M+H).

**Ejemplo 37**

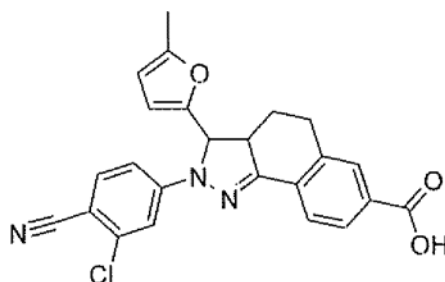
Ácido 2-(4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-oxo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metileno)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 21) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzocitrilo (Aldrich) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,25 - 1,33 (m, 2 H), 1,41 (ddd, J = 24,64, 12,29, 4,43 Hz, 1 H), 1,48 - 1,55 (m, 1 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 2,25 - 2,33 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 1 H), 3,07 - 3,20 (m, 3 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,68 - 3,78 (m, 2 H), 4,78 (dd, J = 9,94, 3,49 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,86 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,86 Hz, 2 H), 7,82 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,03 (s a, 1 H); EMAR m/z 402,1838 (M+H).

**Ejemplo 38**

15 Trifluoroacetato del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(piperidin-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-((6-(metoxicarbonil)-1-oxo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ilideno)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 22) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzocitrilo (Preparación 1) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como trifluoroacetato del ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(piperidin-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,36 - 1,60 (m, 3 H), 1,91 - 1,99 (m, 2 H), 2,07 - 2,14 (m, 1 H), 2,80 - 2,96 (m, 2 H), 3,03 - 3,09 (m, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 1 H), 3,32 - 3,41 (m, 3 H), 4,35 (dd, J = 8,06, 4,03 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,32, 1,34 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,08 - 8,18 (m, 1 H), 8,52 - 8,59 (m, 1 H), 13,10 (s a, 1 H); EMAR m/z 435,1589 (M+H).

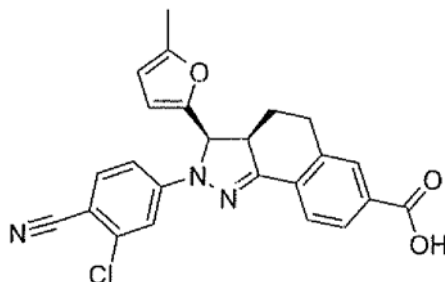
**Ejemplo 39**

30 Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(5-metil-2-furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 23, 444 mg, 1,5 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzocitrilo

(Preparación 1; 303 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 - 1,27 (m, 1 H), 1,93 (dt,  $J = 8,11, 4,35$  Hz, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 2,99 (d,  $J = 5,47$  Hz, 2 H), 3,90 (td,  $J = 12,21, 4,88$  Hz, 1 H), 5,93 (d,  $J = 10,94$  Hz, 1 H), 5,97 (d,  $J = 2,34$  Hz, 1 H), 6,30 (d,  $J = 3,12$  Hz, 1 H), 7,10 (s a, 1 H) 7,35 (s a, 1 H), 7,70 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 7,83 - 7,86 (m, 2H), 8,12(d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H) 13,07 (s, 1 H). ES-EM  $m/z$  432 (M+H)

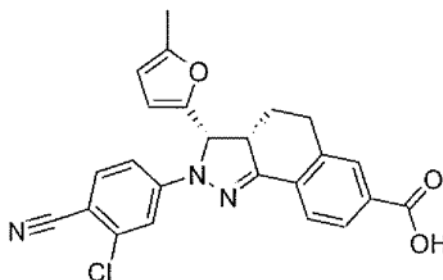
#### Ejemplo 40



Ácido (3*R*,3*aR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 39 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 2,6 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min). ES-EM  $m/z$  432 (M+H).

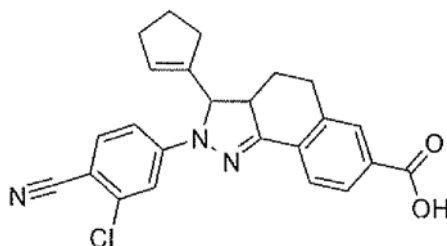
#### 15 Ejemplo 41



Ácido (3*S*,3*aS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico, Ejemplo 39, de acuerdo con el Procedimiento G (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Segundo pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 3,8 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

#### Ejemplo 42



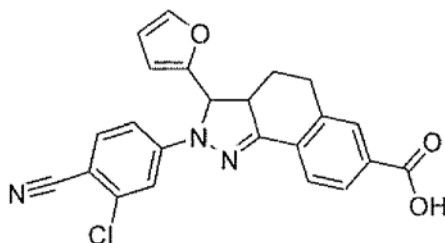
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(ciclopent-1-en-1-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 24; 268 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1; 303 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,52 (dd,  $J = 13,09, 5,67$  Hz, 1 H), 1,73 (dt,  $J = 17,59, 6,64$  Hz, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,07 (s, 1 H), 2,10 (dt,  $J = 5,86, 3,71$  Hz, 1 H), 2,22 (s a, 2 H), 2,99 - 3,06 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 5,48 (d,  $J = 10,55$  Hz, 1 H), 5,69 (s a, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,60$

30

Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 8,21 Hz, 1 H); ES-EM m/z 418 (M+H).

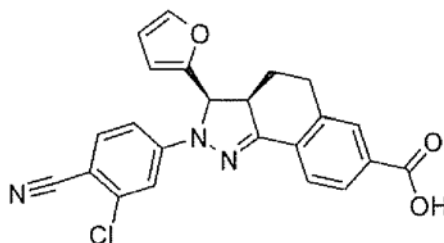
#### Ejemplo 43



Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(2-furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 25; 268 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1; 254 mg, 1,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,12 (s a, 1 H), 1,94 (d, J = 4,10 Hz, 1 H), 2,98 (s a, 2 H), 3,93 (td, J = 12,06, 4,98 Hz, 1 H), 6,02 (d, J = 10,74 Hz, 1 H), 6,38 (dd, J = 3,22, 1,86 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 3,12 Hz, 1 H), 7,11 (s a, 1 H), 7,35 (s a, 1 H), 7,53 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,83 - 7,85 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,20 Hz, 1 H). ES-EM m/z 418 (M+H)

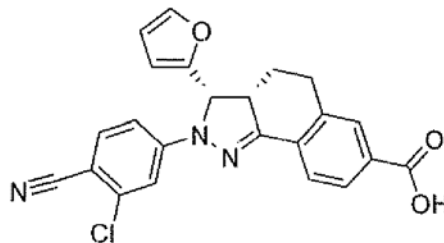
#### Ejemplo 44



15 Ácido (3*R*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

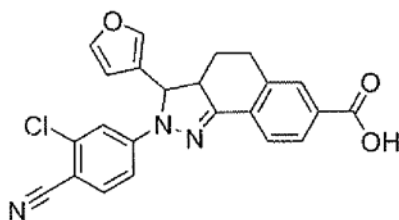
20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 43 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Segundo pico de elución: t<sub>R</sub> de HPLC quiral = 3,7 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min). ES-EM m/z 418(M+H).

#### Ejemplo 45



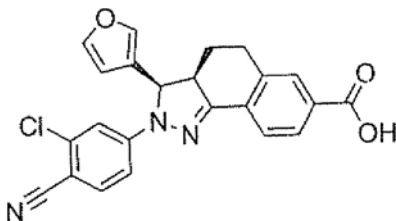
Ácido (3*S*,3a*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 43 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución: t<sub>R</sub> de HPLC quiral = 2,8 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

**Ejemplo 46**

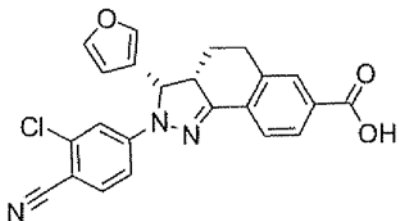
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(3-furilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 26, 268 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1; 254 mg, 1,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,21 (s a, 1 H), 1,91 (d, J = 5,08 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 2,73 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 13,38, 10,64, 4,88 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 10,94 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 7,05 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 13,06 (s a, 1 H); ES-EM m/z 418 (M+H)

**Ejemplo 47**

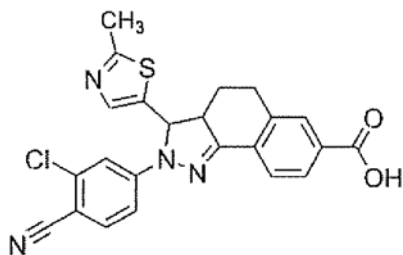
Ácido (3*R*,3*aR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 46 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 30 ml/min). Segundo pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 4,4 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min). ES-EM m/z 418(M+H).

**Ejemplo 48**

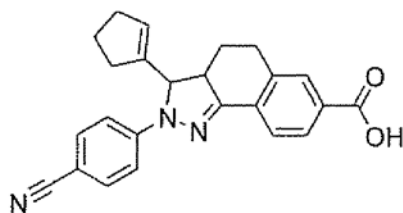
Ácido (3*S*,3*aS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 46 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 30 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 3,1 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 49**

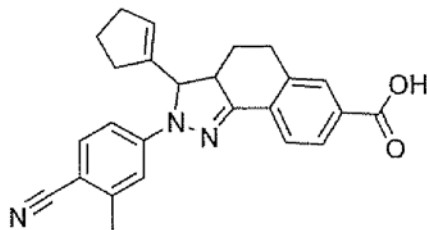
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metileno]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 27; 469 mg, 1,5 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1; 303 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido  $(\pm)$ -(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 (s, 1 H), 1,94 (dt, J = 7,91, 4,44 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,95 (s a, 1 H), 6,32 (d, J = 10,55 Hz, 1 H), 7,11 (s a, 1 H), 7,38 (s a, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,82 - 7,87 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 8,20 Hz, 1 H); ES-EM m/z 449 (M+H).

**Ejemplo 50**

Ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopent-1-en-1-il-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(ciclopent-1-en-1-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 24; 268 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (Aldrich; 254 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido  $(\pm)$ -(3*RS*,3*aRS*)-2-(4-cianofenil)-3-ciclopent-1-en-1-il-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,51 (dd, J = 13,28, 5,47 Hz, 1 H), 1,66 (dt, J = 7,32, 3,96 Hz, 1 H), 1,75 (d, J = 5,47 Hz, 1 H), 1,79 (s a, 1 H), 1,97 (s a, 1 H), 2,10 (dd, J = 8,79, 3,71 Hz, 1 H), 2,21 (s a, 2 H), 2,98 - 3,04 (m, 2H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 5,44 (d, J = 10,55 Hz, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 7,16 (s a, 2 H), 7,63 (d, J = 8,98 Hz, 2 H), 7,81 - 7,85 (m, 2 H), 8,05 (d, J = 8,20 Hz, 1 H); ES-EM m/z 384 (M+H).

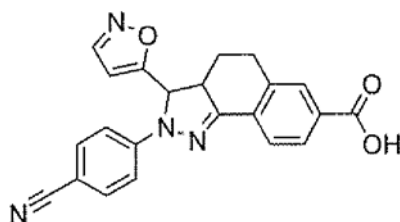
**Ejemplo 51**

25 Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(ciclopent-1-en-1-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 24) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo (Preparación 2) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido  $(\pm)$ -(3*RS*,3*aRS*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,36 - 1,85 (m, 4 H), 1,88 - 2,12 (m, 2 H), 2,18 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,99 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,55 - 3,75 (m, 1 H), 5,39 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 6,86 (s a, 1 H), 7,13 (s a, 1 H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,69 - 7,89 (m, 2 H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 12,99 (s, 1 H); ES-EM m/z 398 (M+H).

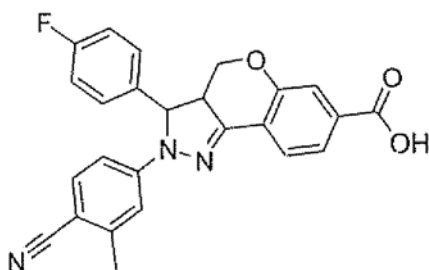
30



**Ejemplo 52**

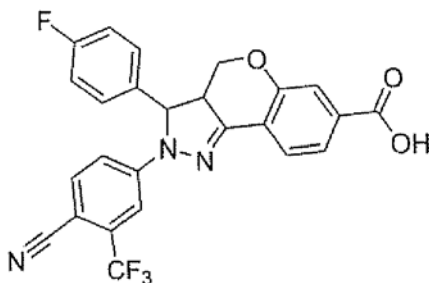
Ácido 2-(4-cianofenil)-3-isoxazol-5-il-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(isoxazol-5-ilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (Preparación 28; 268 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (Aldrich, 254 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*RS*,3*aRS*)-2-(4-cianofenil)-3-isoxazol-5-il-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,00 - 1,26 (m, 1 H), 1,97 (d, J = 13,67 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J = 6,64, 2,73 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 4,69 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 11,33 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,98 Hz, 2 H), 7,82 - 7,86 (m, 3 H), 8,09 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 13,05 (s, 1 H); ES-EM m/z 385 (M+H).

**Ejemplo 53**

Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 30) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo (Preparación 2) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (sólido amarillo, 32 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 15%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*SR*,3*aSR*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 3,16 (dd, J = 12,49, 10,61 Hz, 1 H), 4,19 - 4,31 (m, 1 H), 4,39 (dd, J = 10,47, 5,91 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 11,28 Hz, 1 H), 6,94 - 6,98 (m, 6 H), 7,40 (d, J = 1,07 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,32, 1,34 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 13,17 (s, 1 H). ES-EM m/z 428 (M+H).

**Ejemplo 54**

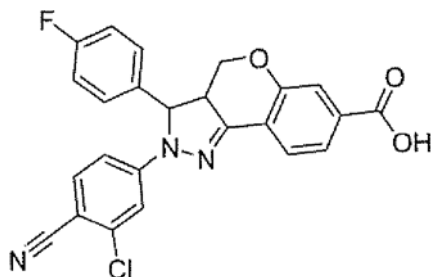
Ácido 2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 30, 155 mg, 0,50 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Preparación 3; 178 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando ácido 2-(4-ciano-3-trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (58 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 24%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*SR*,3*aSR*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,22 (t, J = 11,82 Hz, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 4,40 (dd, J = 10,07, 5,77 Hz, 1 H), 6,08 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 7,18 (s, 6 H),

30

7,41 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,23 (s, 1 H). ES-EM m/z 482 (M+H).

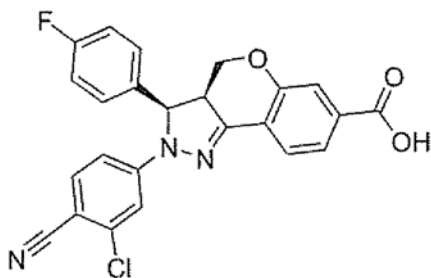
### Ejemplo 55



#### 5           Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 30; 155 mg, 0,50 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzotrilo (Preparación 1, 153 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (41 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 18%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3a*SR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. ES-EM m/z 448 (M+H).

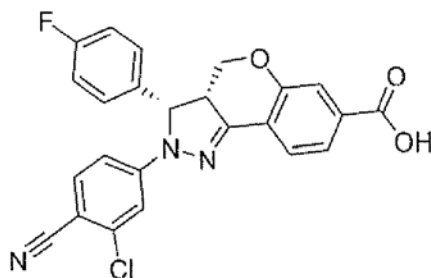
### Ejemplo 56



#### 15           ácido (3*R*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

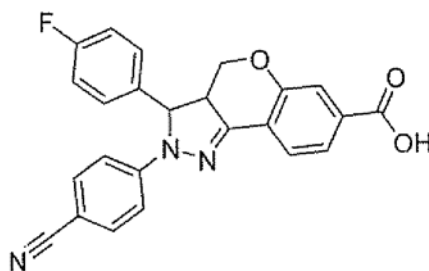
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 55 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 35 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 2,6 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

### Ejemplo 57



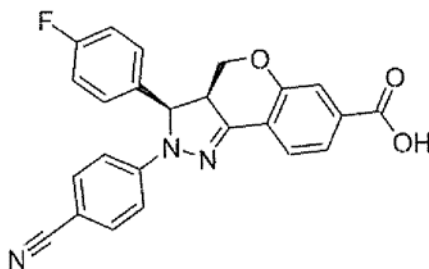
#### Ácido (3*S*,3a*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 55 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 35 ml/min). Segundo pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 5,6 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 58**

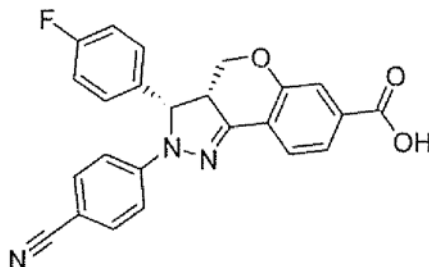
Ácido 2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 30; 155 mg, 0,50 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (Aldrich) (127 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando ácido 2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (52 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 25%). El compuesto del título  
 10 estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3a*SR*)-2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3,17 (dd, J = 12,89, 10,47 Hz, 1 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 4,39 (dd, J = 10,47, 5,91 Hz, 1 H), 5,97 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 6,93 - 7,27 (m, 6 H), 7,40 (d, J = 1,61 Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 3 H), 7,99 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,18 (s, 1 H). ES-EM m/z 414 (M+H)

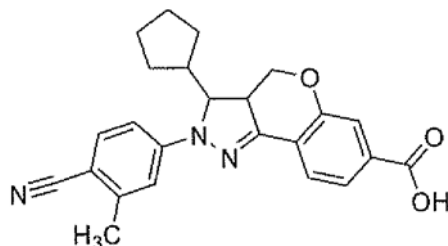
**Ejemplo 59**

15 Ácido (3*R*,3a*R*)-2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 58 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 35 ml/min). Primer pico de elución: t<sub>R</sub> de HPLC quiral = 3,1 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

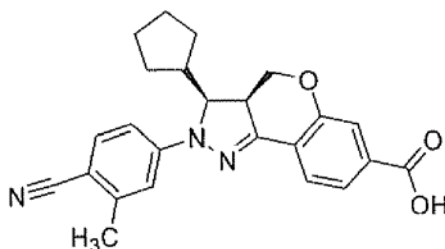
**Ejemplo 60**Ácido (3*S*,3a*S*)-2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 58 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AD-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 35 ml/min), Segundo pico de elución: t<sub>R</sub> de HPLC quiral = 4,6 minutos (Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

**Ejemplo 61**

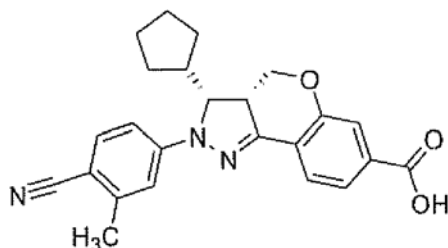
Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(ciclopentilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 31) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzocnitrilo (Preparación 2) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (sólido amarillo, 301 mg, 0,751 mmol, rendimiento del 75%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (3*RS*,3a*SR*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,15 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 9,8, 7,0 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J = 12,9, 10,5 Hz, 1 H), 3,97 (ddd, J = 13,0, 9,9, 5,7 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,01 - 2,16 (m, 1 H), 1,13 - 1,67 (m, 8 H). ES-EM m/z 402 (M+H).

**Ejemplo 62**

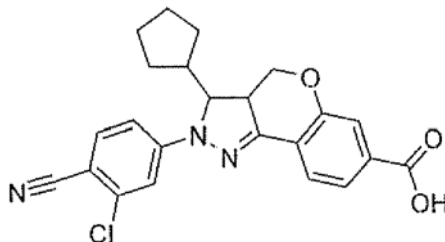
15 Ácido (3*S*,3a*R*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 61 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución: *t*<sub>R</sub> de HPLC quiral = 3,2 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 63**

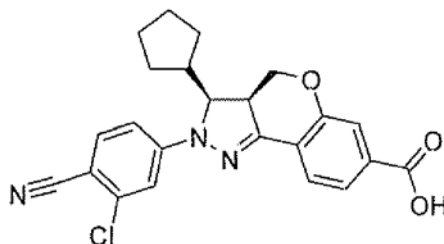
Ácido (3*R*,3a*S*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 61 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Segundo pico de elución; *t*<sub>R</sub> de HPLC quiral = 5,7 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 64**

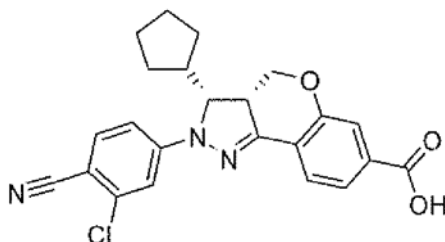
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(ciclopentilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 31; 573 mg, 2,0 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1, 612 mg, 3,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El precipitado bruto se formó a partir de dimetilformamida y metanol, dando ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 237 mg, 0,563 mmol, rendimiento del 28%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,20 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J = 9,4, 7,0 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1 H), 4,31 (dd, J = 13,3, 10,5 Hz, 1 H), 4,00 (ddd, J = 13,2, 9,7, 5,7 Hz, 1 H), 2,03 - 2,16 (m, 1 H), 1,13 - 1,68 (m, 8 H) ES-EM m/z 422 (M+H).

**Ejemplo 65**

Ácido (3*S*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

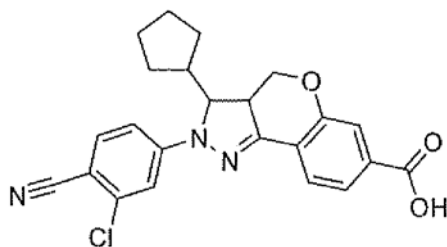
15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 64 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 4,1 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 66**

Ácido (3*R*,3a*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 64 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 50 ml/min). Segundo pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 6,2 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

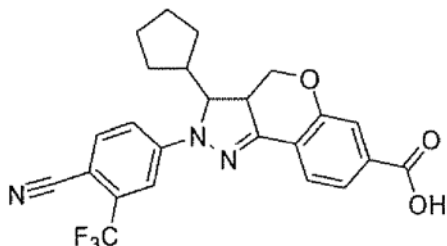
## Ejemplo 67



## Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

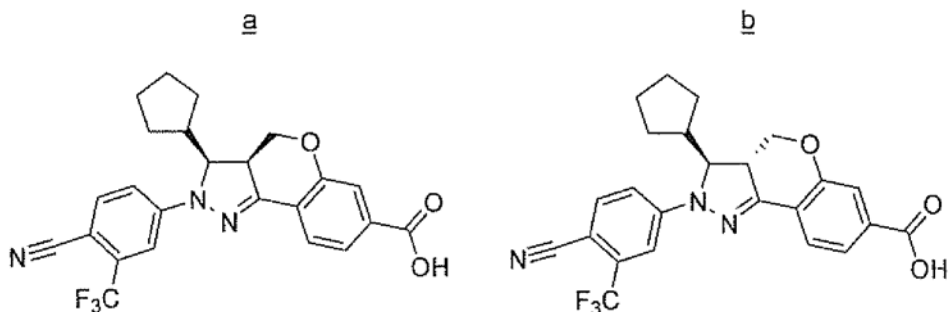
El compuesto del título se preparó por epimerización de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (Ejemplo 64, 131 mg) en una solución de metóxido sódico 0,5 M/metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) a 50°C. Después de 24 horas, la reacción se concentró en una atmósfera de nitrógeno y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 60 al 90%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 26,7 mg, 0,0634 mmol, rendimiento del 20%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido  $(\pm)$ -(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13,16 (s a, 1 H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 10,5, 5,9 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 12,5, 10,5 Hz, 1 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 2,68 - 2,85 (m, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 1,20 - 1,71 (m, 7 H). ES-EM m/z 422 (M+H).

## Ejemplos 68 y 69 (a y b), respectivamente



## Ácido 2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

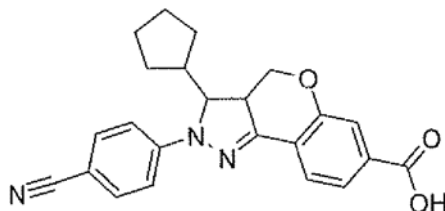
El compuesto del título se preparó a partir de 3-(ciclopentilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 31; 286 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Preparación 3, 298 mg, 1,3 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título era una mezcla racémica de diastereómeros *cis* y *trans*:



El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 60 al 95%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando ácido  $(\pm)$ -(3*RS*,3*aSR*)-2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico, el primer diastereómero en eluir (a: *cis*) (sólido amarillo, 16,8 mg, 0,0369 mmol, rendimiento del 3,7%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13,22 (s a, 1 H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,04 (dd, J = 9,8, 7,0 Hz, 1 H), 4,79 (dd, J = 10,5, 5,9 Hz, 1 H), 4,33 (dd, J = 13,3, 10,5 Hz, 1 H), 4,03 (ddd, J = 13,3, 9,4, 5,9 Hz, 1 H), 2,04 - 2,17 (m, 1 H), 1,59 - 1,69 (m, 1 H), 1,29 - 1,58 (m, 5 H), 1,13 - 1,29 (m, 2 H). ES-EM m/z 456 (M+H). El segundo diastereómero en eluir (b: *trans*), ácido  $(\pm)$ -(3*RS*,3*aRS*)-2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-

5 c]pirazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 29 mg, 0,0637 mmol, rendimiento del 6,4%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,18 (s a, 1 H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 10,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J = 12,5, 10,5 Hz, 1 H), 3,61 (ddd, J = 13,0, 7,7, 5,9 Hz, 1 H), 2,69 - 2,82 (m, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 1,19 - 1,72 (m, 7 H) ES-EM m/z 456 (M+H).

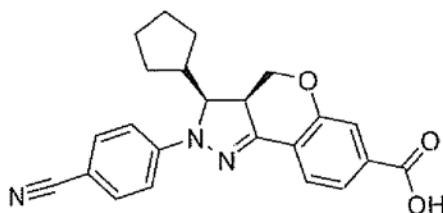
### Ejemplo 70



#### Ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(ciclopentilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 31; 286 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (Aldrich; 254 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. Se obtuvo ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 142 mg, 0,367 mmol, rendimiento del 37%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*SR*)-2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,16 (s a, 1 H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,53 - 7,66 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,90 (dd, J = 9,4, 7,0 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J = 10,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J = 12,7, 10,7 Hz, 1 H), 3,98 (ddd, J = 12,9, 9,8, 5,9 Hz, 1 H), 2,02 - 2,16 (m, 1 H), 1,56 - 1,67 (m, 1 H), 1,43 - 1,55 (m, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 2 H), 1,13 - 1,29 (m, 2 H). ES-EM m/z 388 (M+H).

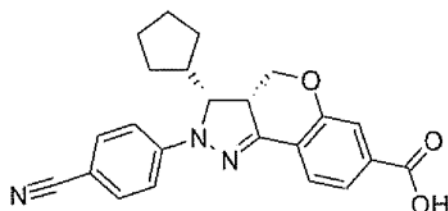
### Ejemplo 71



20 Ácido (3*S*,3a*R*)-2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

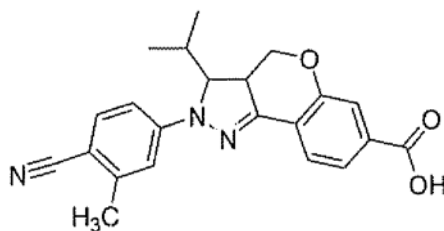
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 70 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AS-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 40 ml/min). Primer pico de elución:  $t_R$  de HPLC quiral = 2,0 minutos (Chiralpak AS-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

25 **Ejemplo 72**



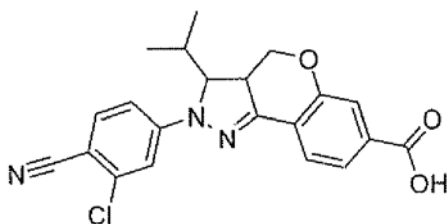
#### Ácido (3*R*,3a*S*)-2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico preparado en el Ejemplo 70 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralpak AS-H 21 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 40 ml/min). Segundo pico de elución;  $t_R$  de HPLC quiral = 2,7 minutos (Chiralpak AS-H 4,6 x 250 mm; metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 73**

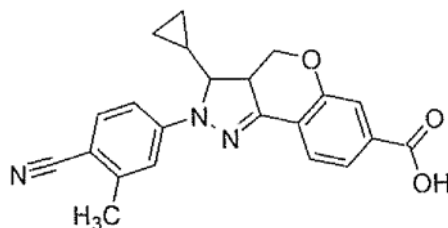
Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-isopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metilpropilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 32; 260 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzocianuro (Preparación 2; 275 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C (sólido amarillo, 196 mg, 0,523 mmol, rendimiento del 52%, mezcla aproximadamente 7:1 de diastereómeros *cis:trans*) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,12 (s a, 1 H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 4,76 - 4,86 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 13,1, 10,4 Hz, 1 H), 4,02 (ddd, J = 13,2, 10,6, 5,9 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 0,83 (d, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,81 (d, J = 7,4 Hz, 3 H). ES-EM m/z 376 (M+H).

**Ejemplo 74**

Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-isopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metilpropilideno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 32; 260 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzocianuro (Preparación 1; 306 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 30 al 95%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%) seguido de cromatografía ultrarrápida (metanol del 0 al 20%/acetato de etilo), dando ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-isopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 18,4 mg). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*RS*,3a*SR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-isopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s a, 1 H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1 H), 4,77 - 4,88 (m, 2 H), 4,41 (dd, J = 13,3, 10,5 Hz, 1 H), 4,00 - 4,09 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,82 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).

**Ejemplo 75**

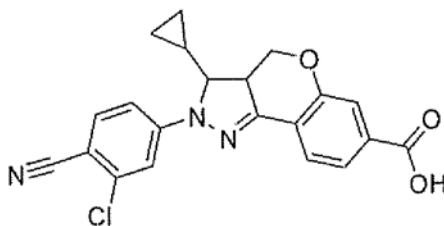
Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(ciclopropilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 33) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzocianuro (Preparación 2) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 65 al 85%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando el compuesto del título (sólido amarillo, 23 mg). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*RS*,3a*SR*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 10,5, 5,9 Hz, 1 H), 4,45 (dd, J = 12,9, 10,5 Hz, 1 H), 4,31 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,89 (ddd, J = 13,0, 9,9, 5,7 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 0,71 - 0,81 (m, 1 H), 0,62 - 0,70 (m, 1 H), 0,49 - 0,58 (m, 1 H).



H), 0,35 - 0,43 (m, 1 H), 0,17 - 0,24 (m, 1 H). ES-EM m/z 374 (M+H).

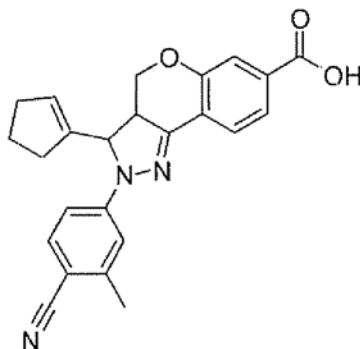
### Ejemplo 76



Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

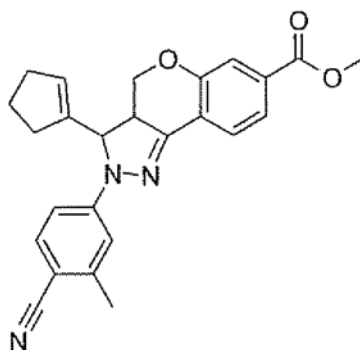
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(ciclopropilmetileno)-4-oxocromano-7-carboxilato de metilo (Preparación 33) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzocianuro (Preparación 1) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 65 al 85%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 14 mg). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-  
 10 (3*RS*,3*aSR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopropil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,18 (s a, 1 H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 10,5, 5,9 Hz, 1 H), 4,46 (dd, J = 12,9, 10,5 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,93 (ddd, J = 13,1, 10,2, 5,7 Hz, 1 H), 0,74 - 0,85 (m, 1 H), 0,63 - 0,71 (m, 1 H), 0,52 - 0,61 (m, 1 H), 0,37 - 0,45 (m, 1 H), 0,18 - 0,26 (m, 1 H).

### 15 Ejemplo 77



Ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

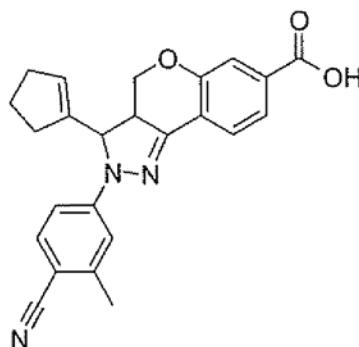
Etapas 1: Preparación de 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxilato de metilo



- 20 A una suspensión de 3-(ciclopentenilmetileno)-4-oxocromano-7-carboxilato de metilo (Preparación 34, 260 mg, 0,92 mmol) en etanol (7 ml) se le añadió clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzocianuro (Preparación 2; 218 mg, 1,2 mmol). La suspensión se calentó a 80°C durante dieciocho horas. Se dejó que la solución volviera a la temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. La cromatografía (fase normal, acetato de etilo/hexano) proporcionó principalmente el isómero *cis* de 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-  
 25 2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (sólido amarillo, 125 mg, rendimiento del 33%), CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_r$  = 6,98 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 8 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C); ES-EM m/z 414 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,63 - 1,83 (m, 2 H), 2,05 - 2,11 (m, 2 H), 2,14 - 2,20 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,88 (dd, J = 13,02,

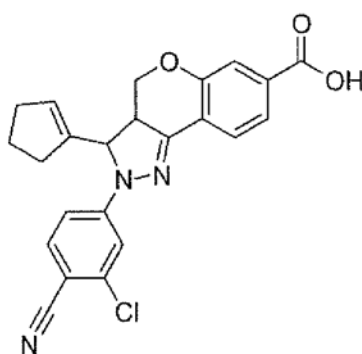
10,34 Hz, 1 H), 3,98 - 4,03 (m, 1 H), 4,67 (dd, J = 10,20, 5,64 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 5,60 (s a, 1 H), 6,86 (s a, 1 H), 7,11 (s a, 1 H), 7,44 (d, J = 1,34 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,06, 1,61 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,06 Hz, 1 H).

5 Etapa 2: Preparación de ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico



10 A una solución de 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (125 mg, 0,30 mmol) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (2 ml). La solución se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se concentró hasta la mitad del volumen, se acidificó a pH = 2 con ácido clorhídrico 1 M y se recogió por filtración al vacío (sólido amarillo, 66 mg, rendimiento del 55%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*RS*)-2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. HPLC de fase inversa sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R$  = 2,92 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 4 minutos a 4 ml/minuto con detección a 254 nm, a 20°C); EMAR calculado para  $C_{24}H_{21}N_3O_3$ : 400,1656 (M+H)<sup>+</sup>. Encontrado: 400,1678. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,61 - 1,87 (m, 2 H), 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,17 (s a, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 3,83 - 3,91 (m, 1 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,65 (dd, J = 10,20, 5,91 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 10,47 Hz, 1 H), 5,60 (s a, 1 H), 6,86 (s a, 1 H), 7,11 (s a, 1 H), 7,42 (d, J = 1,34 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,12 (s a, 1 H).

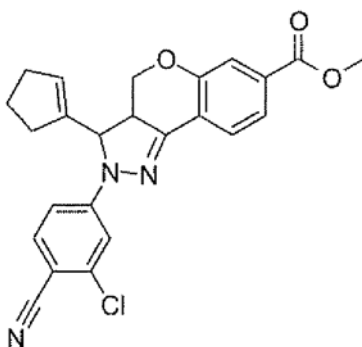
**Ejemplo 78**



20

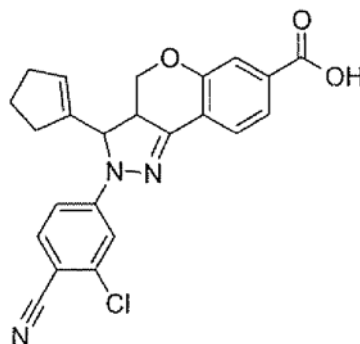
Ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico

Etapa 1: Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxilato de metilo



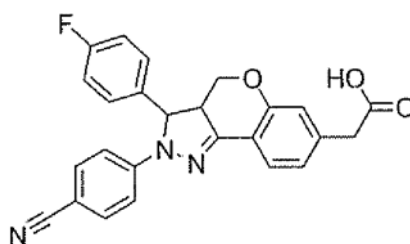
Se suspendió 3-(ciclopentenilmetileno)-4-oxocroman-7-carboxilato de metilo (Preparación 34; 310 mg, 1,1 mmol) en etanol (5 ml) y se añadió clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzoniitrilo (Preparación 1, 289 mg, 1,4 mmol). La solución se calentó a 80°C durante dieciocho horas. Se dejó que la solución volviera a la temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. La cromatografía (fase normal, acetato de etilo/hexano) proporcionó mayoritariamente el isómero *cis* de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (sólido amarillo, 190 mg, rendimiento del 55%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,90 (m, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,14 - 2,22 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,89 (dd, J = 12,76, 10,34 Hz, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 1 H), 4,68 (dd, J = 10,47, 6,18 Hz, 1 H), 5,51 (d, J = 9,67 Hz, 1 H), 5,63 (s a, 1 H), 6,99 (s a, 1 H), 7,27 (s a, 1 H), 7,45 (d, J = 1,61 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,19, 1,75 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,06 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico



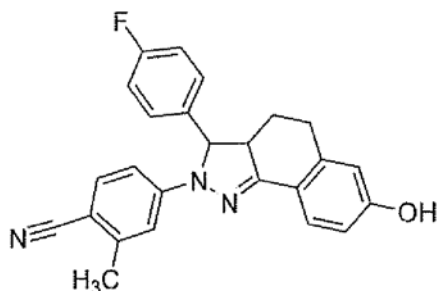
A una solución de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (190 mg, 0,44 mmol) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (2 ml). La solución se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se concentró hasta la mitad del volumen y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío. El sólido se trató con N,N-dimetilformamida caliente y metanol para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico (sólido amarillo, 40 mg, rendimiento del 22%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-carboxílico. HPLC de fase inversa sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm, t<sub>R</sub> = 3,05 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 4 minutos a 4 ml/minuto con detección a 254 nm, a 20°C); EMAR calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 420,1109 (M+H)<sup>+</sup>. Encontrado: 420,1127; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,59 - 1,89 (m, 2 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,14 - 2,23 (m, 2 H), 3,89 (dd, J = 13,02, 10,34 Hz, 1 H), 4,05 (ddd, J = 12,89, 10,74, 5,91 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 10,34, 5,77 Hz, 1 H), 5,51 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 5,63 (s a, 1 H), 7,00 (s a, 1 H), 7,29 (s a, 1 H), 7,43 (d, J = 1,61 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 13,16 (s a, 1 H).

**Ejemplo 79**



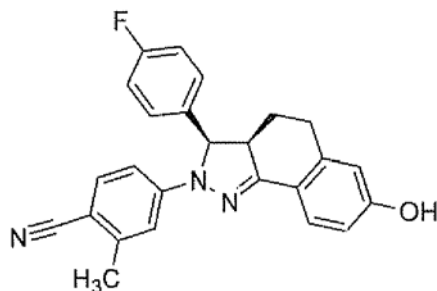
30 Ácido [2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-il]acético

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(4-fluorobencilideno)-4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-il]acetato de etilo (Preparación 29, 170 mg, 0,5 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoniitrilo (Aldrich; 85 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-(3*RS*,3a*RS*)-[2-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-il]acético. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,12 (dd, J = 12,89, 10,55 Hz, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 4,12 - 4,25 (m, 1 H), 4,34 (dd, J = 10,16, 5,86 Hz, 1 H), 5,90 (d, J = 10,94 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,04 (s, 3 H), 7,15 (s a, 3 H), 7,57 (d, J = 9,37 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 7,81 Hz, 1 H); ES-EM m/z 428 (M+H).

**Ejemplo 80**

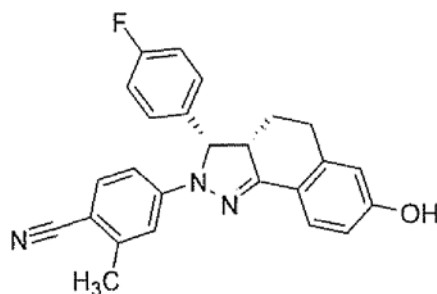
3-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de (*E*)-2-(4-fluorobencilideno)-6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (Yoshihama y col., Patente de Estados Unidos 6080781, Ejemplo 11) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metilbenzonitrilo (Preparación 2) de acuerdo con el Procedimiento B (sólido blanquecino, 263 mg, 0,662 mmol, rendimiento del 66%, mezcla 20:1 de diastereómeros *cis:trans*). El compuesto del título estaba presente en gran medida como 4-  
10 ((3*RS*,3a*RS*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,73 (cd, J = 12,50, 3,91 Hz, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 2,76 - 2,93 (m, 1 H), 3,78 (ddd, J = 13,09, 10,74, 5,08 Hz, 1 H), 5,73 (d, J = 10,94 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,40, 2,54 Hz, 1 H), 6,79 - 7,35 (m, 6 H), 7,42 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 9,87 (s, 1 H). ES-EM m/z 398 (M+H).

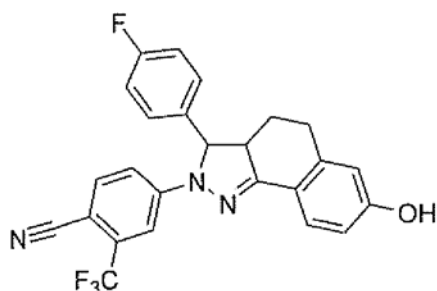
**Ejemplo 81**

15 4-((3*R*,3a*R*)-3-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo preparado en el Ejemplo 80 usando resolución quiral, de acuerdo con el Procedimiento G (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 35 ml/min). Primer pico de elución: *t*<sub>R</sub> de HPLC quiral = 2,3 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

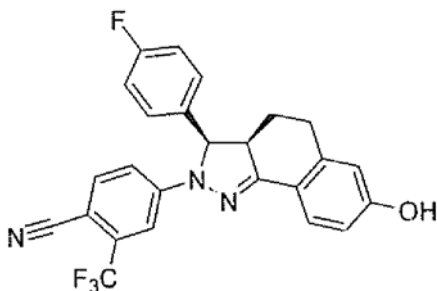
**Ejemplo 82**4-((3*S*,3a*S*)-3-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo

25 El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo preparado en el Ejemplo 80 usando resolución quiral, de acuerdo con el Procedimiento G (Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 35 ml/min). Segundo pico de elución: *t*<sub>R</sub> de HPLC quiral = 3,9 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

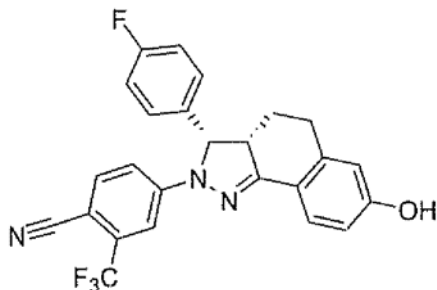
**Ejemplo 83**

## 3-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

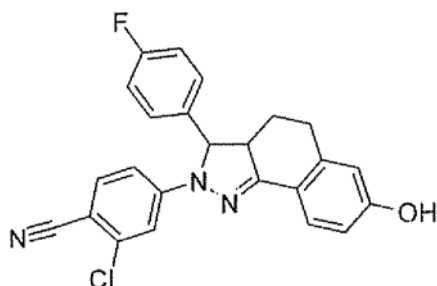
5 El compuesto del título se preparó a partir de (*E*)-2-(4-fluorobencilideno)-6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (Yoshihama y col., Patente de Estados Unidos 6080781; Ejemplo 11) y clorhidrato de 4-hidrazinil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Preparación 3) de acuerdo con el Procedimiento B (sólido blanquecino, 342 mg). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-4-((3*RS*,3*aRS*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,77 (dc, J = 13,02, 4,69 Hz, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 2,65 - 2,76 (m, 1 H), 2,78 - 2,94 (m, 1 H), 3,86 (ddd, J = 13,67, 11,33, 5,08 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 10,55 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,59, 2,34 Hz, 1 H), 6,76 - 7,70 (m, 6 H), 7,69 - 7,84 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 9,96 (s, 1 H). ES-EM m/z 452 (M+H).

**Ejemplo 84**4-((3*R*,3*aR*)-3-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo preparado en el Ejemplo 83 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución; *t<sub>R</sub>* de HPLC quiral = 1,6 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

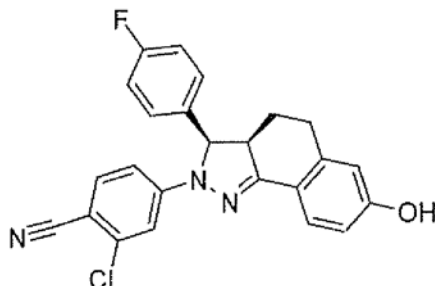
**Ejemplo 85**4-((3*S*,3*aS*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20 El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo preparado en el Ejemplo 83 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Segundo pico de elución: *t<sub>R</sub>* de HPLC quiral = 3,3 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm, metanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min)

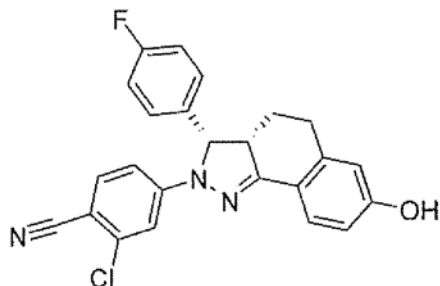
**Ejemplo 86**

2-Cloro-4-((-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (*E*)-2-(4-fluorobencilideno)-6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (Yoshihama y col., Patente de Estados Unidos 6080781, Ejemplo 11) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1) de acuerdo con el Procedimiento B (sólido blanquecino, 293 mg). El compuesto del título estaba presente en gran medida como (±)-2-cloro-4-((3*RS*,3a*RS*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,74 (cd, J = 13,02, 4,69 Hz, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 2,62 - 2,75 (m, 1 H), 2,84 (ddd, J = 16,89, 12,60, 4,49 Hz, 1 H), 3,83 (ddd, J = 13,38, 10,84, 4,69 Hz, 1 H), 5,80 (d, J = 10,94 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,59, 2,34 Hz, 1 H), 6,82 - 7,50 (m, 6 H), 7,59 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H). ES-EM m/z 418 (M+H).
- 10

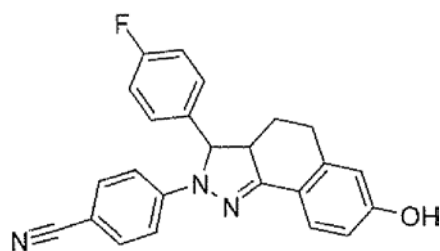
**Ejemplo 87**2-Cloro-4-((3*R*,3a*R*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del 2-cloro-4-((-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo preparado en el Ejemplo 86 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Primer pico de elución: *t*<sub>R</sub> de HPLC quiral = 2,4 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).

**Ejemplo 88**2-Cloro-4-((3*S*,3a*S*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo

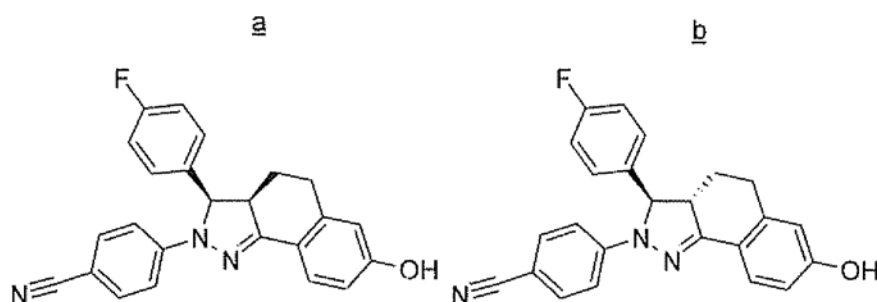
- 20 El compuesto del título se preparó a partir del 2-cloro-4-((-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo preparado en el Ejemplo 86 usando resolución quiral (por ejemplo, Procedimiento G) (Chiralcel OJ-H 30 x 250 mm, etanol al 50%/dióxido de carbono, 70 ml/min). Segundo pico de elución: *t*<sub>R</sub> de HPLC quiral = 4,0 minutos (Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; etanol al 50%/dióxido de carbono, 3 ml/min).
- 25

## Ejemplos 89 y 90 (a y b), respectivamente



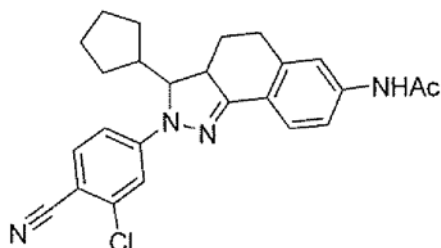
3-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-ilbenzonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-fluorobencilideno)-6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (Yoshihama y col., Patente de Estados Unidos 6080781, Ejemplo 11) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (Aldrich) de acuerdo con el Procedimiento B. Después de agitar durante una noche a 80°C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 40 al 95%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%). El compuesto del título estaba en forma de una mezcla racémica de diastereómeros *cis* y *trans*



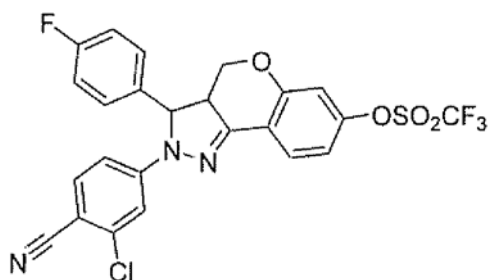
- 10 El diastereómero *cis* (a), ( $\pm$ )-4-((3*RS*,3*aRS*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo, fue el producto que eluyó primero (sólido de color melocotón, 187 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 3,80 (ddd,  $J = 13,38, 10,84, 4,69$  Hz, 1 H), 5,75 (d,  $J = 10,94$  Hz, 1 H), 6,57 (d,  $J = 2,34$  Hz, 1 H), 6,72 (dd,  $J = 8,59, 2,34$  Hz, 1 H), 7,12 (m, 5 H), 7,31 (m, 1 H), 7,51 (d,  $J = 8,98$  Hz, 2 H), 7,85 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 9,88 (s, 1 H). ES-EM  $m/z$  384 (M+H). El diastereómero *trans* (b), ( $\pm$ )-4-((3*RS*,3*aSR*)-3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo, fue el segundo producto en eluir (sólido de color melocotón, 21,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,91 (cd,  $J = 12,76, 5,47$  Hz, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 3,24 (ddd,  $J = 12,99, 11,03, 4,88$  Hz, 1 H), 4,90 (d,  $J = 11,33$  Hz, 1 H), 6,61 (d,  $J = 2,34$  Hz, 1 H), 6,71 (dd,  $J = 8,59, 2,34$  Hz, 1 H), 6,95 (d,  $J = 8,98$  Hz, 2 H), 7,24 (t,  $J = 8,79$  Hz, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,53 (d,  $J = 8,98$  Hz, 2 H), 7,76 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H). ES-EM  $m/z$  384 (M+H).

## 20 Ejemplo 91

N-(2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-il)acetamida

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (Preparación 36) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1) de acuerdo con el Procedimiento B (sólido castaño, 159 mg, 0,37 mmol, rendimiento del 59%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-*N*-((3*RS*,3*aSR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-il)acetamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 - 1,59 (m, 7 H), 1,65 - 1,87 (m, 2 H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 2,06 (s, 3 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 2,78 - 2,97 (m, 2 H), 3,51 (ddd,  $J = 13,56, 9,26, 4,83$  Hz, 1 H), 4,86 (dd,  $J = 9,26, 5,50$  Hz, 1 H), 7,11 (dd,  $J = 9,26, 1,48$  Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J = 1,88$  Hz, 1 H), 7,46 (dd,  $J = 8,59, 1,88$  Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J = 8,86$  Hz, 1 H), 7,93 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H). ES-EM  $m/z$  433 (M+H).

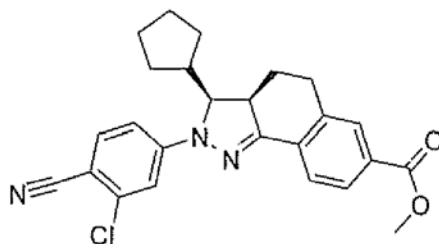
## Ejemplo 92



Trifluorometanosulfonato de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-ilo

5 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-(4-fluorobencilideno)-4-oxocroman-7-ilo (Preparación 35, 200 mg, 0,50 mmol), clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinilbenzonitrilo (Preparación 1; 152 mg, 0,75 mmol) y etanol (5 ml) se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió agua, el residuo se extrajo tres veces con cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se condensó. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal en columna ultrarrápida sobre una columna de 20 g de gel de sílice (cloruro de metileno al 100%). Las fracciones puras se combinaron y se condensaron, dando el compuesto del título (sólido amarillo, 75 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 28%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como trifluorometanosulfonato de ( $\pm$ )-(3*SR*,3a*SR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-c]pirazol-7-ilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3,25 (dd, J = 12,89, 10,47 Hz, 1 H), 4,22 - 4,35 (m, 1 H), 4,42 (dd, J = 10,34, 6,04 Hz, 1 H), 6,00 (d, J = 11,28 Hz, 1 H), 6,77 - 7,51 (m, 8 H), 7,68 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 9,40 Hz, 1 H). ES-EM m/z 553 (M+H).

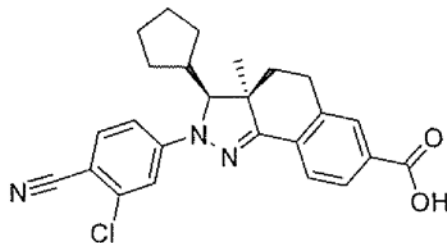
## 15 Ejemplo 93



(3*S*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxilato de metilo

20 Una solución de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en éter dietílico, 0,286 ml, 0,572 mmol) se añadió a una solución de ácido (3*S*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico, Ejemplo 16 (200 mg, 0,476 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml). Después de 90 minutos, la reacción se concentró, dando el éster metílico bruto (sólido amarillo, 217 mg). ES-EM m/z 434 (M+H).

## Ejemplo 94



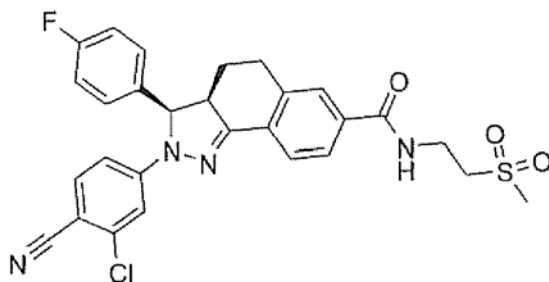
Ácido (3*S*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3a-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico

25 A una solución de diisopropilamina (0,0772 ml, 0,551 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a -78°C se le añadió *n*-butilitio (2,5 M en hexanos, 0,206 ml, 0,514 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de (3*S*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 93; 159 mg, 0,367 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml). Después de 1 hora a -78°C, se añadió yodometano (0,0343 ml, 0,551 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C y se controló por CLEM. Después de 2 horas, se añadieron 0,015 ml más de yodometano. Se añadió hexametildisilazida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,100 ml, 0,100 mmol), seguido de 0,015 ml más de yodometano. Se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se trató con 0,5 ml de metanol y 0,5 ml de NaOH 2,5 N. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con 0,5 ml de cloruro de hidrógeno 3 N y se concentró en una atmósfera de



5 nitrógeno. El residuo se disolvió en dimetilformamida/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 60 al 95%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando el compuesto del título (sólido amarillo, 48,6 mg, 0,112 mmol, rendimiento del 30,5%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,06 (s a, 1 H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 1,91 - 2,11 (m, 3 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 1,09 - 1,56 (m, 7 H), 1,06 (s, 3 H). ES-EM m/z 434 (M+H).

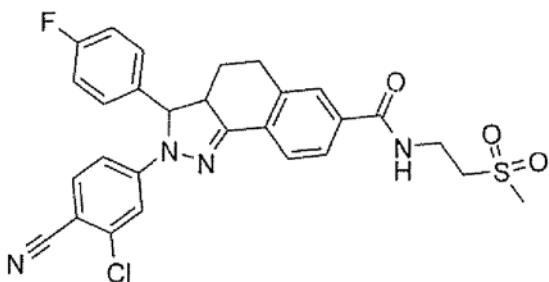
### Ejemplo 95



10 (3*R*,3*aR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (3*R*,3*aR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 3) y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 - 0,88 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,84 - 3,02 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,38 (t, J = 6,85 Hz, 2 H), 3,67 (c, J = 6,62 Hz, 2 H), 3,96 (ddd, J = 13,43, 11,14, 4,97 Hz, 1 H), 5,93 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 6,81 - 7,44 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 8,78 (t, J = 5,64 Hz, 1 H); EMAR m/z 551,1343 (M+H).

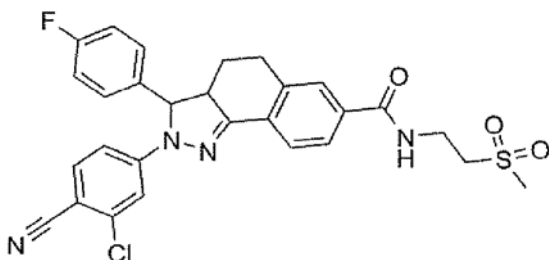
### Ejemplo 96



2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F. El compuesto del título se aisló en forma de (±)-(3*RS*,3*aSR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxamida, el diastereómero secundario, usando HPLC de fase inversa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,95 - 2,07 (m, 1 H), 2,22 - 2,30 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,02 - 3,05 (m, 3H), 3,38 (t, J = 6,98 Hz, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 1 H), 3,65 - 3,71 (m, 2 H), 5,18 (d, J = 10,47 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 2 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 8,79 (t, J = 5,64 Hz, 1 H); EMAR m/z 551,1310 (M+H).

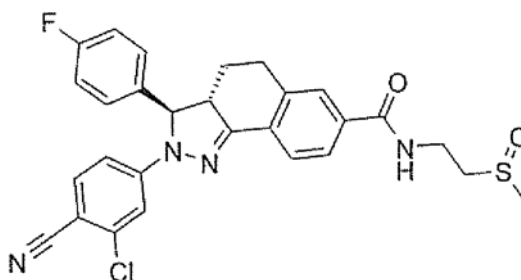
### Ejemplo 97



30 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3RS,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,76 - 0,88 (m, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 1 H), 2,92 - 3,00 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 3,37 (t, J = 6,85 Hz, 2 H), 3,63 - 3,70 (m, 2 H), 3,92 - 4,01 (m, 1 H), 5,93 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 7,07 - 7,24 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 8,78 (t, J = 5,64 Hz, 1 H); EMAR m/z 551,1310 (M+H).

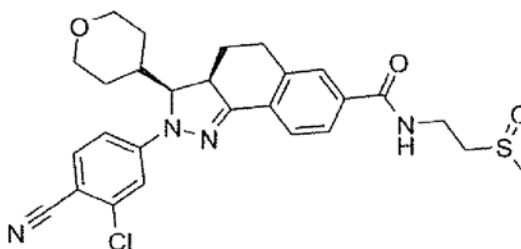
### Ejemplo 98



( $\pm$ )-(3RS,3aSR)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y 2-(metilsulfonil)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 2,22 - 2,30 (m, 1 H), 2,58 - 2,61 (m, 3 H), 2,85 - 2,93 (m, 1 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,02 - 3,10 (m, 1 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 3,55 - 3,71 (m, 2 H), 5,18 (d, J = 10,74 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,42 Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,32, 1,34 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,83 (t, J = 5,50 Hz, 1 H); EMAR m/z 535,1365 (M+H).

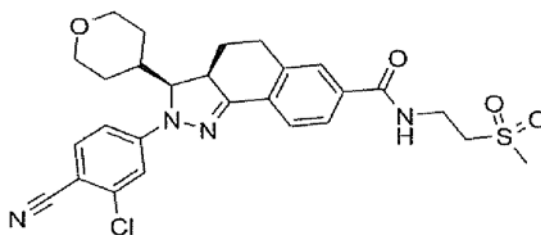
### Ejemplo 99



( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 36) y 2-(metilsulfonil)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 - 1,28 (m, 2 H), 1,31 - 1,42 (m, 1 H), 1,44 - 1,53 (m, 1 H), 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,82 - 2,93 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 2 H), 3,05 - 3,15 (m, 2 H), 3,53 - 3,75 (m, 5 H), 4,78 (dd, J = 9,70, 3,48 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 3 H), 8,03 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 8,81 (t, J = 5,31 Hz, 1 H); ES-EM m/z 525 (M+H).

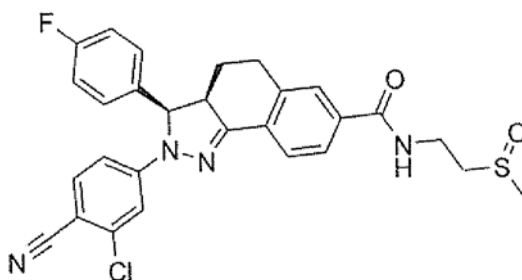
### Ejemplo 100



( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 36) y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 - 1,32 (m, 2 H), 1,41 (ddd, J = 24,50, 12,42, 4,43 Hz, 1 H), 1,51 - 1,57 (m, 1 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 2,25 - 2,33 (m, 1 H), 2,87 - 3,00 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,08 - 3,21 (m, 3 H), 3,38 (t, J = 6,85 Hz, 2 H), 3,61 - 3,79 (m, 5 H), 4,82 (dd, J = 9,80, 3,63 Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,73 - 7,77 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,79 (t, J = 5,50 Hz, 1 H); EMAR m/z 541,1702 (M+H).

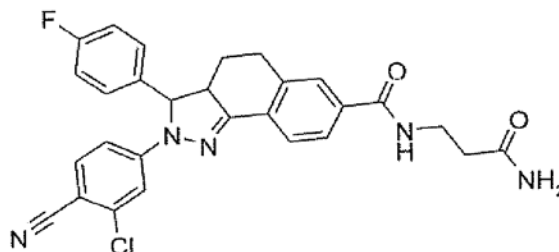
### Ejemplo 101



10 ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y 2-(metilsulfonil)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,81 (ddd, J = 25,98, 12,69, 4,57 Hz, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 3 H), 2,27 (t, J = 7,38 Hz, 2 H), 2,84 - 3,02 (m, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,96 (ddd, J = 13,36, 11,35, 4,83 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 6,90 - 7,28 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,32, 1,34 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,53 (t, J = 5,50 Hz, 1 H), 12,04 (s a, 1 H), EMAR m/z 535,1357 (M+H)

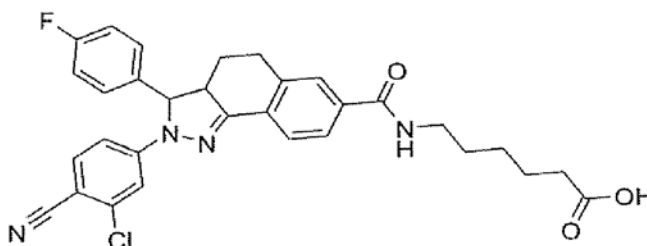
### Ejemplo 102



20 *N*-(3-Amino-3-oxopropil)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 3-aminopropanamida de acuerdo con el Procedimiento F. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*RS*,3*aRS*)-*N*-(3-amino-3-oxopropil)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 - 0,87 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,34 (t, J = 7,12 Hz, 2 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,91 - 3,02 (m, 1 H), 3,40 - 3,46 (m, 2H), 3,64 (s a, 2 H), 3,92 - 4,00 (m, 1 H), 5,93 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 6,83 (s a, 1 H), 7,17 (t, 4 H), 7,34 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,06, 1,34 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,55 (t, J = 5,64 Hz, 1 H); EMAR m/z 516,1587 (M+H).

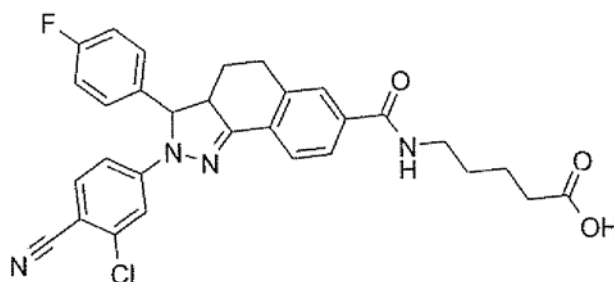
30 **Ejemplo 103**



Ácido 6-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamido)hexanoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 6-aminohexirato de metilo de acuerdo con el Procedimiento F y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-6-((3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)hexanoico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,75 - 0,87 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,34 (t, J = 7,12 Hz, 2 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,91 - 3,02 (m, 1 H), 3,40 - 3,46 (m, 2 H), 3,64 (s a, 2H), 3,92 - 4,00 (m, 1 H), 5,93 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 6,83 (s a, 1 H), 7,17 (t, 4 H), 7,34 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,06, 1,34 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,55 (t, J = 5,64 Hz, 1 H); EMAR m/z 559,1895 (M+H).

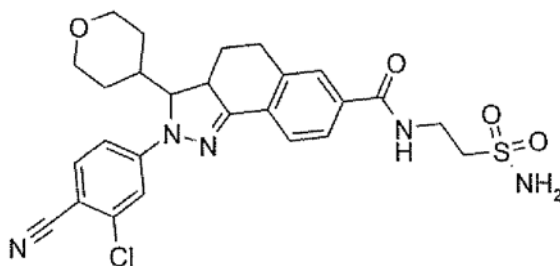
#### Ejemplo 104



Ácido 5-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)pentanoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 5-aminopentirato de etilo de acuerdo con el Procedimiento F y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-5-((3*RS*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)pentanoico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,81 (ddd, J = 25,91, 12,89, 4,97 Hz, 1 H), 1,49 - 1,55 (m, 4H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,21 - 2,26 (m, 2 H), 2,84 - 3,02 (m, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 3,96 (ddd, J = 13,56, 11,14, 4,83 Hz, 1 H), 5,93 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 6H), 7,66 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 8,51 (t, J = 5,64 Hz, 1 H), 12,02 (s a, 1 H); EMAR m/z 545,1745 (M+H)

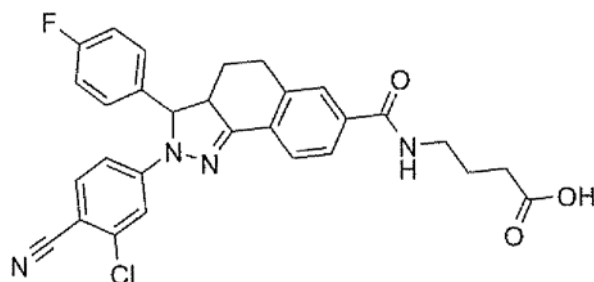
#### Ejemplo 105



*N*-[2-(Aminosulfonil)etil]-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 36) y clorhidrato de 2-aminometanosulfonamida de acuerdo con el Procedimiento F. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-*N*-[2-(aminosulfonil)etil]-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,18 - 1,28 (m, 2H), 1,31 - 1,40 (m, 1 H), 1,45 - 1,53 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 3 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,83 - 2,93 (m, 1 H), 2,99 - 3,16 (m, 3 H), 3,57 - 3,76 (m, 6 H), 4,78 (dd, J = 9,52, 3,29 Hz, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 7,16 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 3 H), 8,04 (d, J = 8,05 Hz, 1

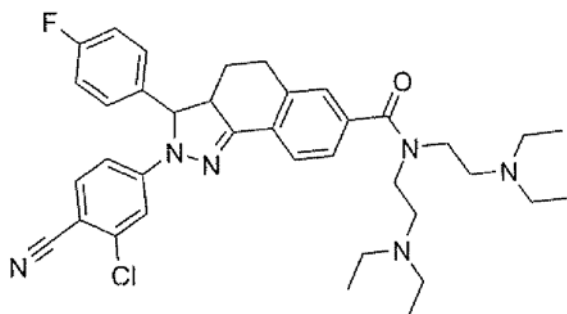
## Ejemplo 106



Ácido 4-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)butanoico

5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 4-aminobutirato de etilo de acuerdo con el Procedimiento F y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido ( $\pm$ )-4-((3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)butanoico,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 - 0,88 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,84 - 2,92 (m, 2 H), 2,92 - 2,99 (m, 1 H), 3,00 - 3,09 (m, 1 H), 3,54 - 3,70 (m, 2 H), 3,92 - 4,01 (m, 1 H), 5,93 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 6,83 - 7,47 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,32, 1,61 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,82 (t, J = 5,50 Hz, 1 H); EMAR m/z 531,1596 (M+H).

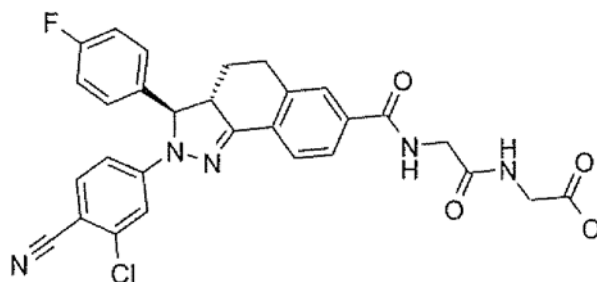
## Ejemplo 107



15 *bis*-Trifluoroacetato de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-*N,N*-bis(2-(dietilamino)etil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y *N,N,N',N'*-tetraetildietilenotriamina de acuerdo con el Procedimiento F. El compuesto del título estaba presente en gran medida como *bis*-trifluoroacetato de ( $\pm$ )-((3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-*N,N*-bis(2-(dietilamino)etil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,79 (ddd, J = 25,58, 12,69, 4,97 Hz, 1 H), 1,03 (s a, 6 H), 1,26 (s a, 6 H), 1,78 - 1,87 (m, 1 H), 2,84 - 3,06 (m, 6 H), 3,14 - 3,37 (m, 8 H), 3,58 (s a, 2 H), 3,79 (s a, 2 H), 3,96 (ddd, J = 13,29, 11,14, 4,83 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 7,01 - 7,29 (m, 6 H), 7,36 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 9,86 (s a, 2 H); EMAR m/z 643,3334 (M+H).

## Ejemplo 108

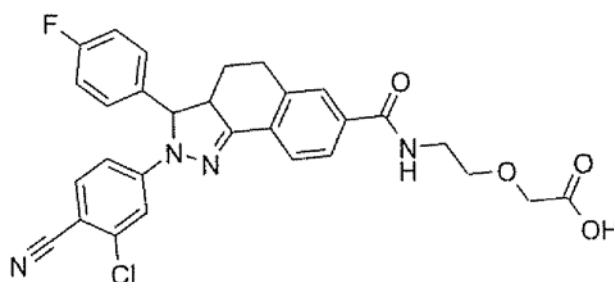


25 Ácido ( $\pm$ )-2-(2-((3*RS*,3a*SR*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)acetamido)acético

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-

benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 2-(2-aminoacetamido)acetato de etilo de acuerdo con el Procedimiento F y el Procedimiento C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (ddd, J = 25,11, 12,49, 5,10 Hz, 1 H), 2,23 - 2,31 (m, 1 H), 2,92 - 3,04 (m, 2 H), 3,45 (ddd, J = 13,09, 10,41, 4,97 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 5,91 Hz, 2 H), 3,92 (d, J = 5,91 Hz, 2 H), 5,18 (d, J = 10,47 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,28 (tt, J = 8,86, 1,88 Hz, 2 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 2 H), 8,05 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,23 (t, J = 5,64 Hz, 1 H), 8,84 (t, J = 5,91 Hz, 1 H), EMAR m/z 560,1528 (M+H)

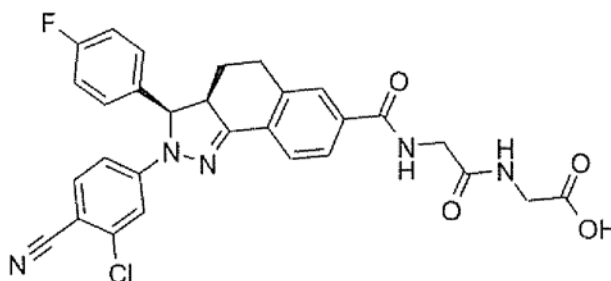
### Ejemplo 109



Ácido 2-(2-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)etoxy)acético

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y 2-(2-aminoetoxy)acetato de etilo de acuerdo con el Procedimiento F y el Procedimiento C. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ácido (±)-2-(2-((3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)etoxy)acético. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,81 (ddd, J = 25,98, 13,09, 4,43 Hz, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 2,84 - 3,02 (m, 2 H), 3,43 (c, J = 5,73 Hz, 2 H), 3,60 (t, J = 5,77 Hz, 2 H), 3,92 - 4,00 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 5,93 (d, J = 11,28 Hz, 1 H), 7,04 - 7,21 (m, 6 H), 7,66 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,58 (t, J = 5,64 Hz, 1 H), 12,64 (s, 1 H), EMAR m/z 547,1522 (M+H).

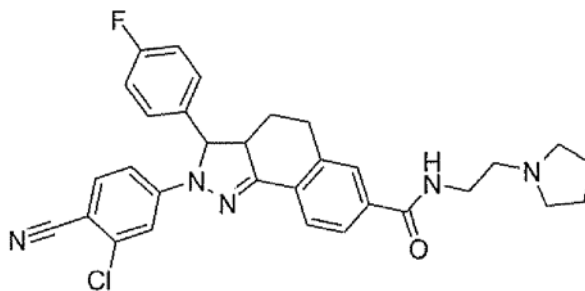
### Ejemplo 110



Ácido (±)-2-(2-((3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamido)acetamido)acético

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2) y clorhidrato de 2-(2-aminoacetamido)acetato de etilo de acuerdo con el Procedimiento F y el Procedimiento C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,82 (ddd, J = 25,98, 12,96, 4,83 Hz, 1 H), 1,77 - 1,85 (m, 1 H), 2,85 - 3,04 (m, 2 H), 3,77 (d, J = 5,91 Hz, 2 H), 3,91 (d, J = 6,18 Hz, 2 H), 3,97 (ddd, J = 13,49, 11,21, 4,83 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 11,01 Hz, 1 H), 6,76 - 7,43 (m, 6 H), 7,67 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,32, 1,34 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 5,77 Hz, 1 H), 8,83 (t, J = 5,91 Hz, 1 H) 12,55 (s, 1 H); EMAR m/z 560,1491 (M+H)

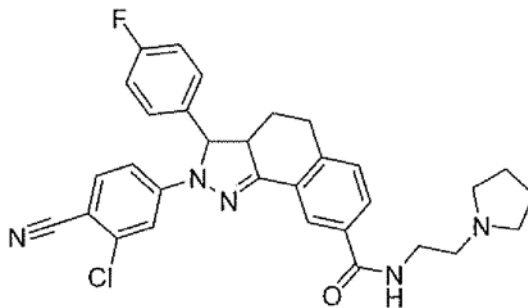
## Ejemplo 111



2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida

5 Se añadió tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (77 mg, 0,24 mmol) a una solución de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2, 89 mg, 0,20 mmol), trietilamina (0,056 ml, 0,40 mmol) y dimetilformamida (2,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,051 ml, 0,40 mmol). Después de 40 minutos, la reacción se interrumpió con 0,30 ml de cloruro de hidrógeno 3 N y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 20 al 90%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%). Las fracciones purificadas se combinaron, se neutralizaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y se concentraron hasta formar un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, dando el compuesto del título (sólido amarillo, 45,5 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 42%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,80 (m, 1 H), 1,64 (m, 4 H), 1,79 (m, 1 H), 2,46 (m, 4 H), 2,54 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,91 (m, 2H), 3,35 (c, J = 6,64 Hz, 2H), 3,95 (ddd, J = 13,57, 11,03, 5,08 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 11,33 Hz, 1 H), 7,15 (m, 6 H), 7,65 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,20, 1,56 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 8,47 (t, J = 5,86 Hz, 1 H). ES-EM m/z 542 (M+H).

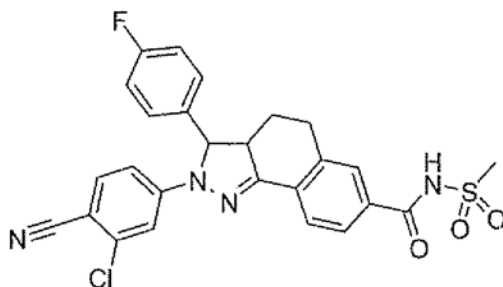
## Ejemplo 112



20 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-8-carboxamida

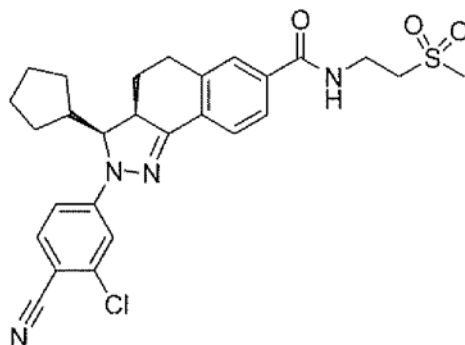
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 111 a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-8-carboxílico (Ejemplo 5). Sólido blanquecino, 45,7 mg. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-8-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,79 (cd, J = 12,89, 5,08 Hz, 1 H), 1,68 (m, 4 H), 1,79 (m, 1 H), 2,48 (m, 4 H), 2,58 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 5,91 (d, J = 10,94 Hz, 1 H), 7,15 (m, 6 H), 7,31 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,01, 1,76 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 8,59 (t, J = 5,66 Hz, 1 H). ES-EM m/z 542 (M+H).

## Ejemplo 113

2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida

Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 2; 45 mg, 0,10 mmol), metilsulfonamida (12 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,021 ml, 0,15 mmol) y tetrahidrofurano (1,0 ml) se trató con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (29 mg, 0,15 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 40 al 95%/agua/ácido trifluoroacético al 0,05%), dando el compuesto del título (sólido amarillo, 20,6 mg, 0,0394 mmol, rendimiento del 39%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*RS*,3a*RS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,70 - 0,92 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 1 H), 2,84 - 3,04 (m, 2 H), 3,35 (s, 3H), 3,98 (ddd, J = 13,67, 10,94, 5,08 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 11,33 Hz, 1 H), 6,65 - 7,58 (m, 6 H), 7,67 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 12,17 (s, 1 H). ES-EM  $m/z$  523 (M+H).

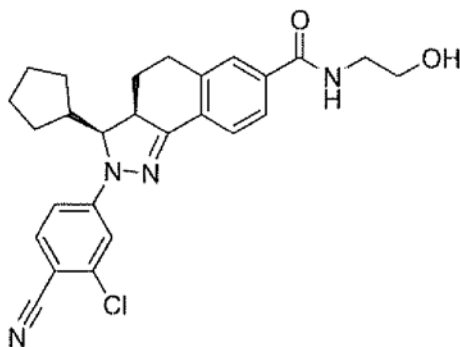
## Ejemplo 114

(3*S*,3a*R*)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida

A una solución de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15; 90 mg, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (43 mg, 0,32 mmol), trietilamina (0,06 ml, 0,40 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (103 mg, 0,32 mmol). La solución se agitó durante quince minutos seguido de la adición de 2-(metilsulfonil)etanamina (40 mg, 0,32 mmol). La solución se agitó durante veinte horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y el sólido amarillo resultante se recogió por filtración al vacío. La cromatografía (fase inversa, acetonitrilo/agua) proporcionó ( $\pm$ )-(3*S*,3a*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida (sólido amarillo, 55 mg, rendimiento del 52%). CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R$  = 6,01 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 6 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C). ES-EM  $m/z$  525 (M+H)



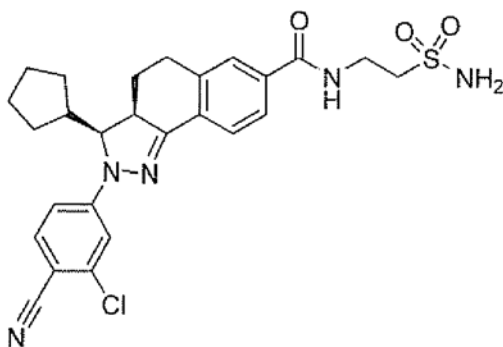
## Ejemplo 115



(3S,3aR)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-hidroxietyl)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

5 A una solución de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15, 90 mg, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (43 mg, 0,32 mmol), trietilamina (0,06 ml, 0,40 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (103 mg, 0,32 mmol). La solución se agitó durante veinticinco minutos seguido de la adición de etanolamina (0,02 ml, 0,32 mmol). La solución se agitó durante veinte horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y el sólido amarillo resultante se recogió por filtración al vacío. La cromatografía (fase inversa, acetonitrilo/agua) proporcionó (3S,3aR)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-hidroxietyl)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida (sólido amarillo, 30 mg, rendimiento del 33%)., CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R$  = 6,00 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 6 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C); ES-EM m/z 463 (M+H); EMAR calculado para  $C_{26}H_{27}ClN_4O_2$ : 463,1895 (M+H)<sup>+</sup>. Encontrado: 463,1875; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,10 - 1,50 (m, 6 H), 1,66 - 1,84 (m, 2 H), 2,17 - 2,25 (m, 1 H), 2,87 - 2,93 (m, 1 H), 2,99 - 3,06 (m, 1 H), 3,26 - 3,34 (m, 2 H), 3,48 (t, J = 6,18 Hz, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 2 H), 4,92 (dd, J = 9,13, 6,18 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,46, 1,75 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 8,46 (t, J = 6,31 Hz, 1 H).

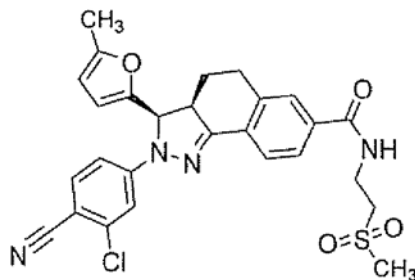
## Ejemplo 116



20 (3S,3aR)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-sulfamoiletil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

25 A una solución de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15, 100 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (48 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (115 mg, 0,36 mmol). La solución se agitó durante quince minutos seguido de la adición de 2-aminoetanosulfonamida (44 mg, 0,36 mmol). La solución se agitó durante veinte horas a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La cromatografía (fase inversa, acetonitrilo/agua) proporcionó (3S,3aR)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-sulfamoiletil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida (sólido amarillo, 10 mg, rendimiento del 8%). CL/EM sobre una columna C-18 de 4,6 x 50 mm,  $t_R$  = 5,80 minutos (acetonitrilo del 10 al 90%/agua durante 6 minutos a 2 ml/minuto con detección a 254 nm, a 50°C); ES-EM m/z 526 (M+H).

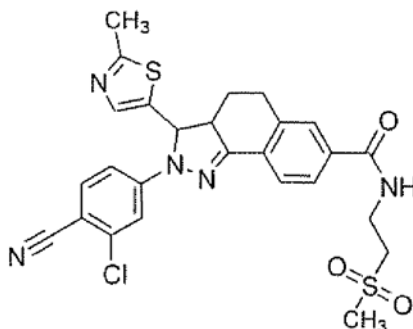
## Ejemplo 117



(3R,3aR)-2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-N-[2-(metilsulfonyl)etil]-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (3R,3aR)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 40) y clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)etanamina de acuerdo con el Procedimiento F (35 mg, rendimiento del 70%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) supresión de agua, δ ppm 1,19 - 1,21 (m, 1 H), 1,91 (d, J = 9,88 Hz, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 2,96 (d, J = 16,84 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,63 - 3,66 (m, 2 H), 3,86 (s a, 1 H), 5,92 (d, J = 16,47 Hz, 1 H), 5,95 (s a, 1 H), 6,27 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 7,06 (s a, 1 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 3 H), 8,08 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 8,77 (t, J = 5,49 Hz, 1 H); ES-EM m/z 537 (M+H).

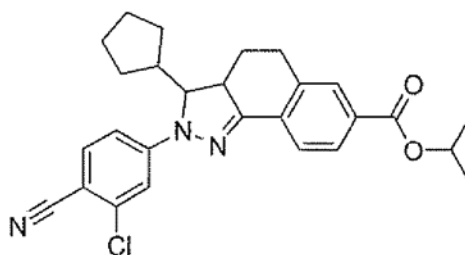
## Ejemplo 118



2-(3-Cloro-4-cianofenil)-N-[2-(metilsulfonyl)etil]-3-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 49; 40 mg, 0,09 mmol) y clorhidrato 2-(metilsulfonyl)etanamina (15 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con el Procedimiento F con un rendimiento del 72%. El compuesto del título estaba presente en gran medida como (3RS,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-N-[2-(metilsulfonyl)etil]-3-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (dd, J = 12,70, 5,27 Hz, 1 H), 1,95 (dd, J = 8,79, 3,32 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3H), 2,96 - 3,05 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,68 (c, J = 6,64 Hz, 2 H), 3,94 (s a, 1 H), 6,31 (d, J = 10,16 Hz, 1 H), 7,10 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,64 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 7,77 - 7,87 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 8,80 (t, J = 5,66 Hz, 1 H); ES-EM m/z 554 (M+H).

## Ejemplo 119

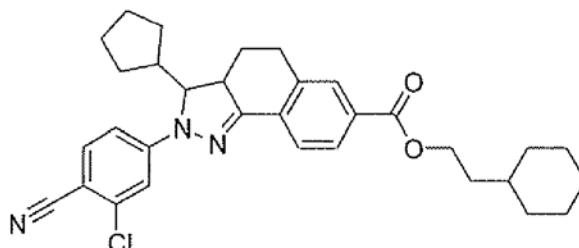


- 25 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de isopropilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y propan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento E (sólido amarillo, 145 mg, 0,313 mmol, rendimiento del 66%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como (±)-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de isopropilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 5,22 - 5,32 (m, 1 H), 4,63 (dd, J = 9,7, 5,4 Hz, 1 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 2,86 - 2,98 (m, 1 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H), 1,73 - 1,83 (m, 1 H), 1,42 - 1,66 (m, 5 H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,20 - 1,37 (m, 2 H). ES-EMAR m/z calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 462,1943, encontrado 462,1897.

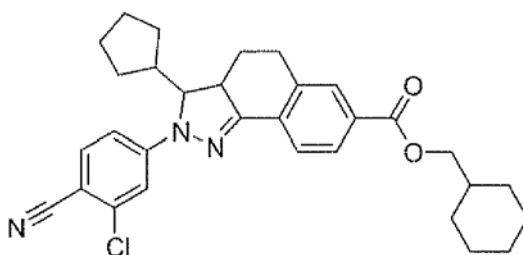
### Ejemplo 120



2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-ciclohexiletanol

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y 2-ciclohexiletanol de acuerdo con el Procedimiento E (sólido amarillo, 172 mg, 0,325 mmol, rendimiento del 68%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-ciclohexiletanol. ES-EMAR m/z calc. para C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 530,2569, encontrado 530,2534

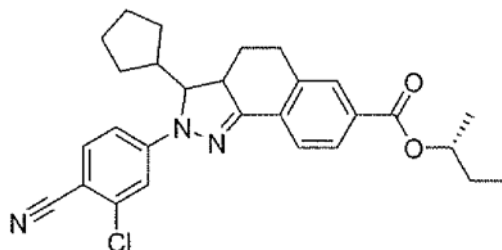
### Ejemplo 121



2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de ciclohexilmetilo

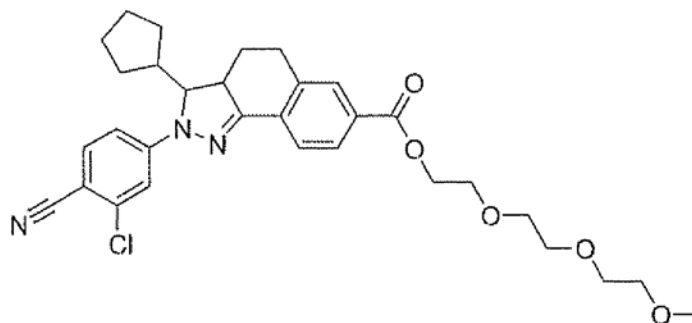
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y ciclohexilmetanol de acuerdo con el Procedimiento E (sólido amarillo, 165 mg, 0,320 mmol, rendimiento del 67%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de ciclohexilmetilo. ES-EMAR m/z calc. para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 516,2412, encontrado 516,2403.

### Ejemplo 122



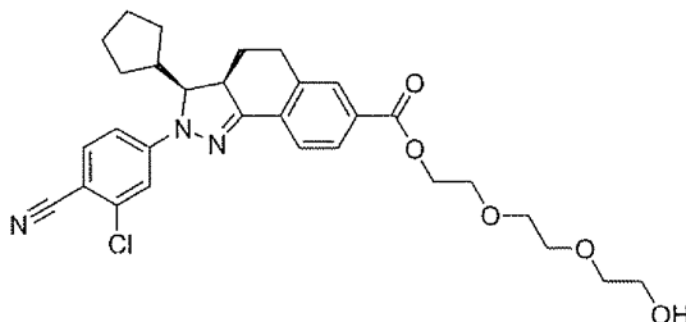
2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de ((*R*)-sec-butilo)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y (*R*)-butan-2-ol de acuerdo con el Procedimiento E (sólido amarillo, 155 mg, 0,326 mmol, rendimiento del 68%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de ((*R*)-sec-butilo). ES-EMAR m/z calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 476,2099, encontrado 476,2100

**Ejemplo 123**

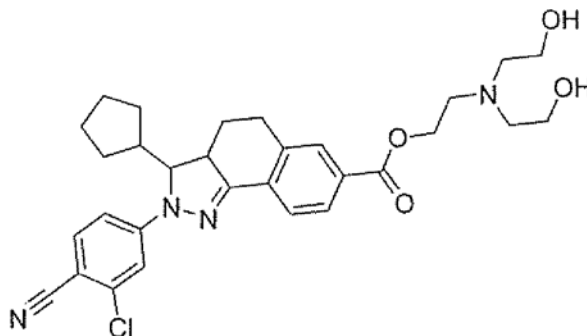
2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol de acuerdo con el Procedimiento E (sólido amarillo, 199 mg, 0,352 mmol, rendimiento del 74%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo. ES-EMAR m/z calc. para  $C_{31}H_{36}ClN_3NaO_5$  (M+Na) 588,2241, encontrado 588,2245.

**Ejemplo 124**

10 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y trietilenglicol de acuerdo con el Procedimiento E (sólido amarillo, 125 mg, 0,226 mmol, rendimiento del 47%). El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo. ES-EMAR m/z calc. para  $C_{30}H_{34}ClN_3NaO_5$  (M+Na) 574,2085, encontrado 574,2047.

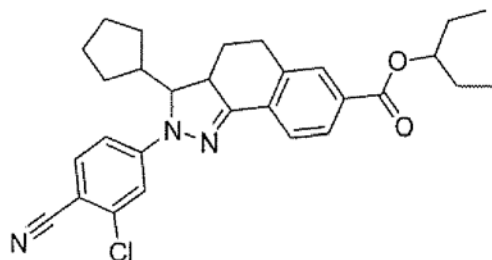
**Ejemplo 125**

20 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(bis(2-hidroxietil)amino)etilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y trietanolamina de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del

título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(bis(2-hidroxietil)amino)etilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,17 - 1,66 (m, 7 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 1,88 - 2,02 (m, 1 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,23 - 2,45 (m, 1 H), 2,79 - 2,85 (m, 4 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 3,03 (t, J = 5,50 Hz, 2 H), 3,07 - 3,17 (m, 1 H), 3,48 (ddd, J = 13,90, 9,47, 4,83 Hz, 1 H), 3,63 - 3,70 (m, 4 H), 4,48 (t, J = 5,50 Hz, 2 H), 4,63 (dd, J = 9,40, 5,37 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,82 - 7,99 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 8,59 Hz, 1 H). ES-EM m/z 551 (M+H)

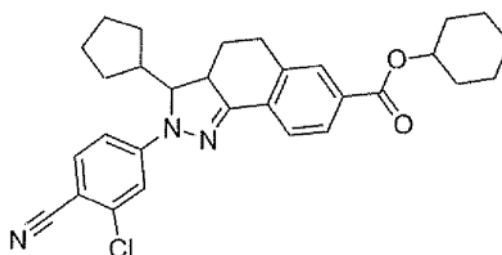
### Ejemplo 126



#### 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de pentan-3-ilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y pentan-3-ol de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de pentan-3-ilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,97 (t, J = 7,38 Hz, 6 H), 1,18 - 1,63 (m, 7 H), 1,64 - 1,81 (m, 4 H), 1,96 (ddd, J = 26,11, 12,96, 4,16 Hz, 1 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,23 - 2,40 (m, 1 H), 2,83 - 3,01 (m, 1 H), 3,07 - 3,18 (m, 1 H), 3,49 (ddd, J = 13,76, 9,33, 4,83 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J = 9,67, 5,37 Hz, 1 H), 5,04 (dt, J = 12,35, 6,18 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,86 Hz, 2 H), 7,84 - 7,99 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 8,06 Hz, 1 H).

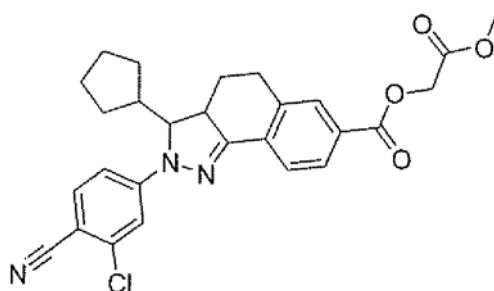
### Ejemplo 127



#### 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de ciclohexilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y ciclohexanol de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de ciclohexilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,19 - 1,68 (m, 13 H), 1,70 - 1,86 (m, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 3 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,23 - 2,39 (m, 1 H), 2,85 - 2,98 (m, 1 H), 3,13 (ddd, J = 16,18, 3,36, 3,02 Hz, 1 H), 3,49 (ddd, J = 13,76, 9,33, 4,83 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 9,53, 5,50 Hz, 1 H), 5,04 (ddd, J = 12,82, 8,93, 3,76 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 8,86, 1,88 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,87 - 7,97 (m, 2 H), 8,14 (d, J = 8,32 Hz, 1 H).

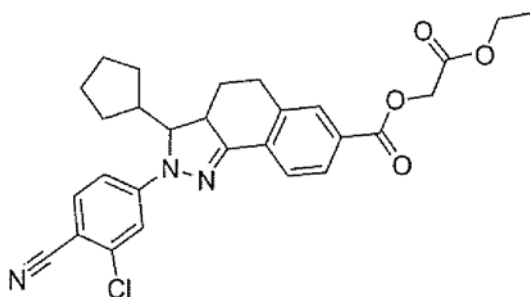
### Ejemplo 128



2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-metoxi-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y glicolato de metilo de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-metoxi-2-oxoetilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,20 - 1,69 (m, 7 H), 1,72 - 1,84 (m, 1 H), 1,89 - 2,03 (m, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,26 - 2,36 (m, 1 H), 2,86 - 2,99 (m, 1 H), 3,07 - 3,18 (m, 1 H), 3,49 (ddd, J = 13,70, 9,40, 4,83 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,65 (dd, J = 9,53, 5,50 Hz, 1 H), 4,89 (s, 2 H) 7,03 (dd, J = 8,73, 2,01 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 8,86 Hz, 1 H). ES-EM m/z 492 (M+H).

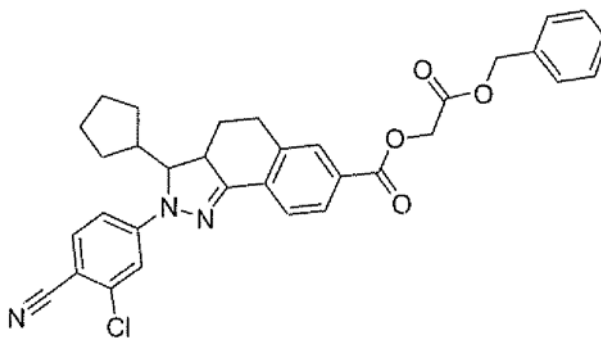
### Ejemplo 129



### 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

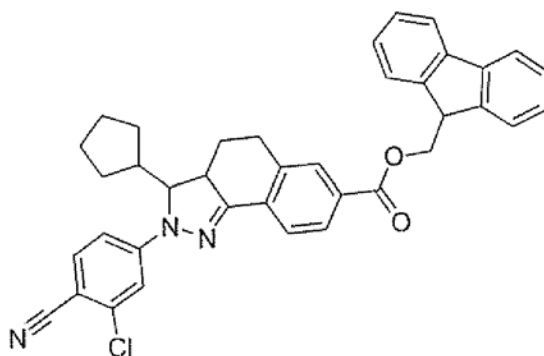
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y glicolato de etilo de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,32 (t, J = 7,12 Hz, 4H), 1,40 - 1,67 (m, 6 H) 1,72 - 1,83 (m, 1 H), 1,96 (ddd, J = 26,25, 13,09, 4,16 Hz, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 2,84 - 2,99 (m, 1 H), 3,12 (ddd, J = 16,18, 3,36, 3,02 Hz, 1 H), 3,49 (ddd, J = 13,76, 9,33, 4,83 Hz, 1 H), 4,28 (c, J = 7,25 Hz, 2 H), 4,64 (dd, J = 9,67, 5,37 Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 7,03 (dd, J = 8,73, 2,01 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 8,86 Hz, 1 H). ES-EM m/z 506 (M+H).

### Ejemplo 130



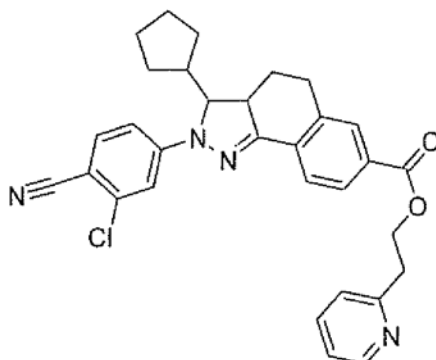
### 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y glicolato de bencilo de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,20 - 1,68 (m, 7 H), 1,72 - 1,84 (m, 1 H), 1,96 (ddd, J = 26,18, 12,89, 4,16 Hz, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 2,84 - 2,98 (m, 1 H), 3,12 (ddd, J = 15,91, 3,36, 3,02 Hz, 1 H), 3,49 (ddd, J = 13,83, 9,40, 4,70 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 9,40, 5,37 Hz, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,03 (dd, J = 8,73, 2,01 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 5 H), 7,46 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 8,59 Hz, 1 H)

**Ejemplo 131**

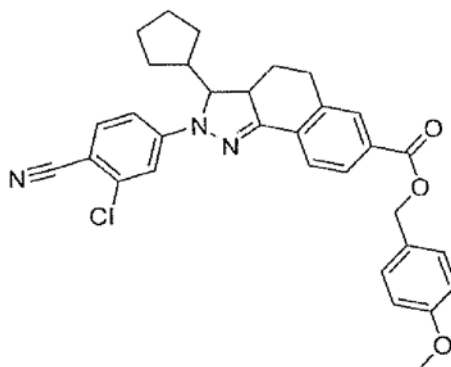
2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y 9-fluorenilmetanol de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,19 - 1,67 (m, 7 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 1,99 (ddd, J = 26,11, 12,96, 4,16 Hz, 1 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 2,25 - 2,38 (m, 1 H), 2,85 - 3,03 (m, 1 H), 3,06 - 3,21 (m, 1 H), 3,50 (ddd, J = 13,83, 9,26, 4,83 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 7,12 Hz, 1 H), 4,60 - 4,70 (m, 3 H), 7,03 (dd, J = 8,73, 2,01 Hz, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 3 H), 7,40 - 7,51 (m, 3 H), 7,66 (d, J = 7,52 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 7,52 Hz, 2 H), 7,91 - 8,00 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 8,06 Hz, 1 H).

**Ejemplo 132**

2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(piridin-2-il)etilo

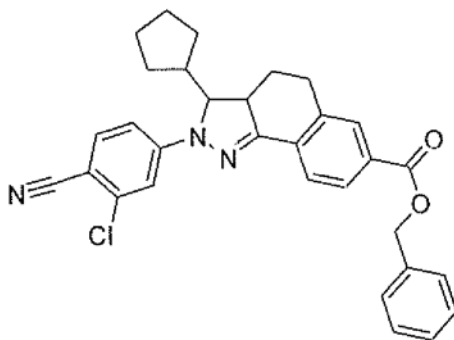
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento E a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y 2-(2-piridil)etanol. Sólido amarillo, 194 mg. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(piridin-2-il)etilo. ES-EM m/z 525 (M+H).

**Ejemplo 133**

2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 4-metoxibencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento E a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y *p*-metoxibencil alcohol. Sólido amarillo, 194 mg. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 4-metoxibencilo. ES-EM m/z 540 (M+H).

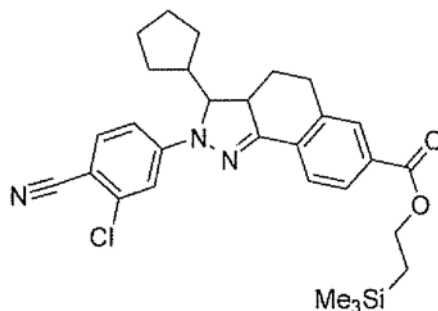
5

**Ejemplo 134**

2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento E a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y alcohol bencilico. Sólido amarillo, 193 mg. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de bencilo. ES-EM m/z 510 (M+H).

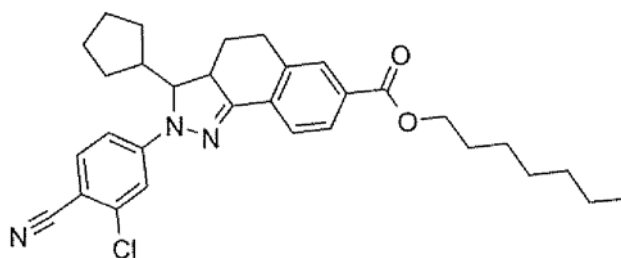
10

**Ejemplo 135**

2-(3-Cloro-4-cianafenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento E a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y 2-(trimetilsilil)etanol. Sólido amarillo, 192 mg. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo. ES-EM m/z 520 (M+H).

15

**Ejemplo 136**

2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de heptilo

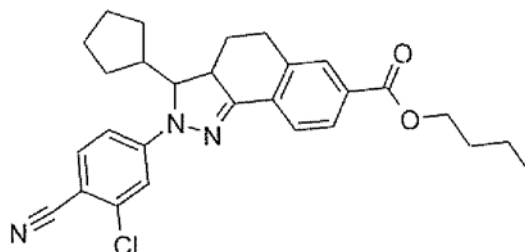
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y 1-heptanol de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como ( $\pm$ )-(3SR,3aRS)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-

25



benzo[g]indazol-7-carboxilato de heptilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 1,11 - 1,56 (m, 15 H), 1,67 - 1,75 (m, 3 H), 1,83 (ddd, J = 25,98, 12,82, 3,89 Hz, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,20 - 2,27 (m, 1 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 3,07 - 3,15 (m, 1 H), 3,62 (ddd, J = 13,76, 9,33, 4,56 Hz, 1 H), 4,28 (t, J = 6,58 Hz, 2 H), 4,97 (dd, J = 9,40, 5,64 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,86, 2,15 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,19, 1,48 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,32 Hz, 1H); ES-EM m/z 518 (M+H).

### Ejemplo 137



#### 2-(3-Cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico (Ejemplo 15) y *n*-butanol de acuerdo con el Procedimiento E. El compuesto del título estaba presente en gran medida como (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxilato de butilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3H), 1,12 - 1,55 (m, 9 H), 1,66 - 1,75 (m, 3 H), 1,83 (ddd, J = 25,91, 13,02, 4,03 Hz, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 2,20 - 2,27 (m, 1 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 3,07 - 3,15 (m, 1 H), 3,61 (ddd, J = 13,63, 9,33, 4,70 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,97 (dd, J = 9,53, 5,77 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,86, 1,88 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,86 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,32, 1,34 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); ES-EM m/z 476 (M+H).

### O. Ensayos biológicos

#### 1. Ensayo In Vitro

#### Procedimiento 1: Ensayo basado en Células de Luciferasa Informadora controlado por el Elemento de Respuesta a Gal4

Puede usarse un ensayo in vitro para evaluar el antagonismo del receptor de mineralocorticoides (MR) de un compuesto de ensayo. Como se describe más específicamente a continuación, este ensayo mide el valor de CI<sub>50</sub> del receptor de mineralocorticoides del compuesto de ensayo (es decir, la concentración del compuesto de ensayo requerida para bloquear en un 50% la activación del receptor de mineralocorticoides inducida por el agonista, en relación con la activación en ausencia de un antagonista. Se transfectaron células hepáticas humanas (Huh7) con un gen informador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta a Gal4, junto con un plásmido que contenía la fusión del dominio de unión al ADN de Gal4 (DBD) de dominios de unión al ligando de un receptor esteroideo (receptor de mineralocorticoides) (LBD) y un plásmido de control de β-galactosidasa. Un agonista del receptor puede unirse a y activar el LBD del receptor, que activa la expresión del elemento de respuesta a Gal4 que contiene el gen informador de luciferasa. Los antagonistas pueden competir por unirse a los LBD del receptor y disminuir la actividad de transcripción del gen informador. La medición de la actividad de luciferasa permite determinaciones cuantitativas de la transcripción del informador en presencia de agonistas o de agonistas y antagonistas en combinación. Se usa la actividad de β-galactosidasa, que no se ve afectada por el ligando, para normalizar la eficacia de transfección en la población celular.

Las células Huh7 se sembraron en placas en RPMI1640 + suero bovino fetal al 10% (Invitrogen Corporation, San Diego, CA), a 10.000 células por pocillo en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos durante aproximadamente 24 horas. Después, las células se transfectaron usando el reactivo de transfección FuGENE™ 6 Transfection Reagent de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Aproximadamente 20 horas después de la transfección, se retiraron los medios. Las células se lavaron una vez con PBS y se trataron (n = 6/grupo) con agonista para cada receptor (todos los productos químicos de Sigma, St. Louis, MO) y con compuestos. Las concentraciones de agonista representaban el 70-80% de la activación total de cada receptor.

Los compuestos se disolvieron en DMSO a 10 mM y se diluyeron hasta las concentraciones finales en medios sin rojo fenol que contenían suero descomplementado/tratado con carbón y dextrano al 10% (Life Technologies, Gaithersburg, MD). Después de la incubación con compuestos durante una noche (18-20 horas), se retiró el medio y se reemplazó con 100 μl por pocillo de PBS y 100 μl de tampón de lisis Steady-Glo™ con sustrato de luciferasa (Promega Corporation, Madison, WI). Después de una incubación de 30 minutos para lisar completamente las células, se transfirieron 100 μl del lisado a placas de ensayo negras Dynatech Microfluor (Dynex Corporation, Chantilly, VA) para medir la actividad de luciferasa. La placa se cerró herméticamente con cinta autoadhesiva TopSeal, se adaptó a la oscuridad durante 5 minutos, y después se contó en un lector de placas TopCount Plate Reader (Packard Instrument Company, Meriden, CT) en el modo de recuento de fotones individuales. El lisado restante se usó para la determinación de la actividad de β-galactosidasa. En una placa de ensayo transparente de 96 pocillos, se añadieron 100 μl de lisado celular a 100 μl de tampón de ensayo de β-galactosidasa por pocillo. El tampón de ensayo estaba que consiste en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 60 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 40 mM, KCl 10 mM, MgSO<sub>4</sub> 1 mM, β-mercaptoetanol 50 mM y ONPG 2,5 mg/ml, añadiendo los dos últimos reactivos justo antes del ensayo (todos los productos químicos de Sigma). Se dejó transcurrir la reacción hasta que se desarrolló un color amarillo evidente. Se detuvieron las reacciones mediante la adición de 100 μl por pocillo de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y se leyeron las placas a 420 nm

## ES 2 375 877 T3

- 5 en Victor-2 (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA). Se expresaron los valores (actividad de luciferasa relativa) para cada muestra como una proporción de la actividad de luciferasa con respecto a la actividad de  $\beta$ -galactosidasa a DO<sub>420</sub> medida en unidades arbitrarias para cada pocillo. Se realizó el ajuste de curvas usando el modelo logístico de 4 parámetros ( $y = (a - d)/(1 + (x/c)^b) + d$ ) con los puntos mínimo (a) y máximo (d) representando los valores de actividad del control de vehículo y del control de agonista, respectivamente. "b" es la pendiente, "c" es la CI<sub>50</sub> o CE<sub>50</sub>. "x" es la concentración del compuesto e "y" la actividad a esa concentración.

Los compuestos se analizaron de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente, produciendo los valores de CI<sub>50</sub> que se describen a continuación:

Ejemplo N°	CI <sub>50</sub> del MR (uM)
1	1,07
2	0,223
3	0,0407
4	3,5
5	3,7
6	0,081
7	0,0172
8	2,74
9	0,17
(cont.)	
10	0,553
11	0,205
12	>10,0
13	0,535
14	0,929
15	0,0212
16	0,0085
17	0,958
18	0,089
19	0,0376
20	2,88
21	0,004
22	0,004
23	>0,500
24	0,008
25	0,007
26	0,013
27	0,305
28	0,15
29	>1,00
30	0,446

ES 2 375 877 T3

31	0,488
33	>0,500
34	0,72
35	0,021
36	0,127
37	>1,00
38	>1,00
39	0,022
40	0,006
41	>1,00
42	0,015
43	0,021
44	0,016
45	>1,00
46	0,069
(cont.)	
47	0,018
48	>1,00
49	0,103
50	0,205
51	0,007
52	4,98
53	0,307
54	0,973
55	0,849
56	0,302
57	3,51
58	3,18
59	>1,00
60	>1,00
61	0,039
62	0,026
63	>1,00
64	0,065
65	0,038
66	3,35
67	0,146

ES 2 375 877 T3

68	0,052
69	0,13
70	0,906
71	0,205
72	8,1
73	0,167
74	0,588
75	0,711
76	>1,00
77	0,013
78	0,07
79	6,92
80	0,049
81	0,035
82	>1,00
(cont.)	
83	0,077
84	0,113
85	>1,00
86	0,086
87	0,036
88	>1,00
89	0,705
90	1,1
91	0,005
92	>1,00
94	0,025
95	0,002
96	0,012
97	0,012
98	0,013
99	0,014
100	0,021
101	0,023
102	0,035
103	0,113
104	0,122

105	0,141
106	0,312
107	0,523
108	>1,00
109	>1,00
110	>1,00
111	0,057
112	1,55
113	0,995
114	0,001
115	0,003
117	0,003
118	0,019

## 2. Ensayos In Vivo

### Procedimiento 2: Ensayo de Expresión de ENaC $\gamma$ en Colon

5 Puede también evaluarse el efecto de un compuesto de ensayo para aplicaciones terapéuticas potenciales mediante un ensayo funcional, en el que el compuesto de ensayo bloquea la expresión in vivo de un marcador de proteína sustituto para la activación del receptor de mineralocorticoides. En este ensayo, se mide la expresión de ENaC $\gamma$  en colon inducida por aldosterona. Se usaron ratas macho Sprague-Dawley (225-250 g) (Harlan Sprague-Dawley Industries, Indianapolis, IN) en este ensayo. Todos los animales se alojaron en una habitación con temperatura ambiente de  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Se dejó que los animales se aclimataran durante una semana y tuvieran libre acceso a pienso de roedores Teklad 22/5 (Harlan Teklad, Madison, WI) y a agua corriente ad libitum hasta el comienzo del estudio.

15 Las ratas se anestesiaron inicialmente con Isoflurano al 5% (AErrane, Baxter, Inc., Deerfield, IL) administrado en  $\text{O}_2$  al 100% (USP Calidad Médica, Airgas-Mid America, Bowling Green, KY) usando un instrumento de anestesia VMS (Matrix Medical, Inc., Orchard Park, NY). Una vez anestesiadas, se usó Isoflurano al 1-2% para mantener la anestesia. El sitio quirúrgico se afeitó, se limpió con limpiador quirúrgico Dial CHG al 4% (Dial Corp., Phoenix, AZ), y se roció con pulverizador antiséptico/bactericida tópico Betadine Aerosol (Perdue Frederick Co., Stamford, CT), y se realizó una adrenalectomía bilateral (ADX) por abordaje dorsal. La capa muscular se cerró con vicrilo 4-0 y las heridas de la piel se cerraron con grapas quirúrgicas. El analgésico, Marcaine (0,25%) (Abbot Laboratories, Chicago, IL), se inyectó (0,1 ml, s.c.) en el sitio de la incisión. Los cuidados postoperatorios incluían controlar los animales, que se colocaron en almohadillas calefactoras termogénicas durante la recuperación de la anestesia, hasta que estuvieron recostados en posición esternal y alerta. Los animales se inspeccionaron diariamente para síntomas de dolor y de infección en el sitio quirúrgico. Se suministró NaCl al 0,9% en el agua de bebida a las ratas ADX para compensar la deficiencia de sodio inducida por la ADX.

25 Después de 3 días de recuperación de la cirugía, y después de un ayuno durante una noche, las ratas se distribuyeron aleatoriamente en cinco grupos ( $n = 5-9$ ), incluyendo tres grupos de tratamiento, un grupo de control y un grupo de vehículo. Los grupos de vehículo y de control se dosificaron con solución vehículo (EtOH al 10%, PEG 400 al 70%, PBS al 20%); las ratas de los grupos de tratamiento se dosificaron por vía oral con compuestos de ensayo a 1 mg/kg, disueltos en la solución vehículo. Se administró aldosterona (5 ug/kg, Sigma, St. Louis, MO) a todos los grupos de tratamiento y al grupo de control a los 30 minutos post-dosificación. Se recogió sangre y colon distal a las 2 horas post-dosificación. Las ratas se sacrificaron con  $\text{CO}_2$  y se extrajo la sangre de los animales usando una aguja de calibre 18 insertada en el corazón. Se extrajo el colon distal e inmediatamente se guardó en  $\text{N}_2$  líquido para la posterior determinación del nivel de ENaC $\gamma$ . La sangre se centrifugó durante 15 minutos a 3000 rpm, a  $4^\circ\text{C}$  y el suero se recogió y se congeló a  $-80^\circ\text{C}$  hasta su análisis posterior.

35 El colon distal congelado se pulverizó, se lisó en tampón Qiagen RLT con cloroformo, y la fase acuosa se combinó con etanol al 70% y se purificó por el sistema de 96 pocillos Qiagen 96-well RNeasy (Qiagen Inc, Valencia, CA). Se prepararon reacciones de 5 ul con los instrumentos Bioimaek 2000 y Fx, y se realizó una Q-RT-PCR usando reactivos de una etapa de Qiagen. El termociclado y la recogida de datos se realizaron en un ABI 7900 (Applied Biosystems, Foster City, CA). Se usó el procedimiento de cálculo de CT (ciclo umbral) comparativo para determinar la expresión relativa de genes diana del receptor de mineralocorticoides; se usó ciclofilina para normalizar la expresión.

### Procedimiento 3. Ensayo de Presión Sanguínea en Rata Dahl SS

Puede evaluarse el efecto de un compuesto de ensayo sobre la presión sanguínea sistémica (SBP) in vivo usando

un modelo animal de hipertensión. Se usaron ratas macho Dahl sensibles a sales (225-250 g) (Harlan Sprague-Dawley Industries, Indianapolis, IN) en este ensayo. Todos los animales se alojaron en una habitación con temperatura ambiente de  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Se dejó que los animales se aclimataran durante una semana y tuvieran libre acceso a pienso de roedores Teklad 22/5 (Harlan Teklad, Madison, WI) y a agua corriente ad libitum hasta el comienzo del estudio.

Todos los animales se controlaron por instrumentos con unidades de radioteleetría (Data Sciences Inc., St. Paul, MN) para mediciones conscientes no restringidas de la SBP. Los animales se anestesiaron inicialmente con Isoflurano al 5% (AErrane; Baxter, Inc., Deerfield, IL) administrado en  $\text{O}_2$  al 100% (USP Calidad Médica, Airgas-Mid America, Bowling Green, KY) usando un instrumento de anestesia VMS (Matrix Medical, Inc., Orchard Park, NY). Una vez anestesiados, se usó Isoflurano al 1-2% para mantener la anestesia. El sitio quirúrgico se afeitó, se limpió con limpiador quirúrgico Dial CHG al 4% (Dial Corp., Phoenix, AZ), y se roció con pulverizador antiséptico/bactericida tópico Betadine Aerosol (Perdue Frederick Co., Stamford, CT). Se realizó una incisión de 5 cm en la línea media a través de la piel y de la capa muscular de la pared abdominal, exponiendo la cavidad peritoneal. Los órganos se desplazaron cuidadosamente con retractores tisulares a fin de exponer la aorta abdominal y el mesenterio. Se expuso un segmento de 1,5 cm entre las arterias renales y la bifurcación de las arterias ilíacas y se realizó un anclaje en el músculo psoas adyacente a la aorta usando sutura de seda 4-0. Se colocaron pinzas de microvasos en ambos extremos de la aorta despejada para detener el flujo excesivo de sangre, y se canuló la aorta usando una aguja doblada de calibre 21 para insertar el catéter radioteletrético permanente de sonda de flujo. El catéter se sujetó al músculo psoas usando el anclaje de seda 4-0, se retiraron las pinzas de microvasos y el retractor, y se volvieron a colocar los órganos en su posición. El cuerpo de la unidad de telemetría se colocó sobre los intestinos inferiores y se echó 1 ml de solución salina templada en la cavidad corporal. Usando un patrón de sutura interrumpido con vicrilo 4-0, se cosió el transmisor en la capa muscular, se cerró la pared abdominal, y la capa de la piel se cerró usando sutura de etilon (nylon) 4-0 en un patrón interrumpido. El analgésico, Marcaine (0,25%) (Abbot Laboratories, Chicago, IL) se inyectó (0,1 ml, s.c.) en el sitio de la incisión. Los cuidados post-operatorios incluían el tratamiento con buprenorfina 0,1 mg/kg, s.c. (Rickett & Colman Pharmaceuticals Inc., Richmond, VA) y el control de los animales, que se colocaron sobre almohadillas calefactoras termogénicas durante la recuperación de la anestesia, hasta que estuvieron recostados en posición esternal y alerta. Se inspeccionaron los animales diariamente para síntomas de dolor y de infección en el sitio quirúrgico.

Después de 5-7 días de recuperación de la cirugía, se midió la SBP basal y después se distribuyeron aleatoriamente todos los animales en diversos grupos de tratamiento, y se continuó con los compuestos durante 21 días. A todos los animales se les suministró pienso de roedores Teklad 92034 con NaCl al 4% (Harlan Teklad), que se mantuvo durante 21 días. Al grupo de vehículo se le administró metilcelulosa al 0,5%/Tween 80 al 0,1%. Todos los compuestos administrados a los grupos de tratamiento se disolvieron en metilcelulosa al 0,5%/Tween 80 al 0,1%. Para los grupos tratados con compuestos, los animales se dosificaron con los compuestos diariamente, mediante sonda. Para los grupos tratados con eplerenona, la eplerenona se incorporó en el pienso de roedores con NaCl al 4% a distintas concentraciones (Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ).

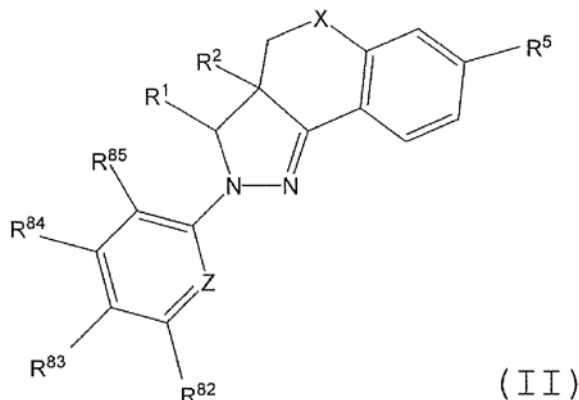
La SBP arterial controlada por radioteleetría se midió con el software DATAQUEST A. R. T. Versión 3.0-Gold (Data Sciences International, St. Paul, MN). Los valores representan la media de todos los puntos de datos recogidos de cada animal, cada 15 minutos, durante un intervalo de 10 segundos, a lo largo de un periodo de 24 horas (de 6:00 a.m. a 6:00 a.m. del día siguiente). Los datos de SBP se recogieron continuamente durante el curso del estudio completo (días 1-21).

Veinticuatro horas antes del final del estudio, los animales se colocaron en jaulas metabólicas y se recogió la orina a las 24 horas. Los animales no ayunaron durante el periodo de 24 horas. Después de 21 días de tratamiento, se anestesiaron los animales con una mezcla de ketamina (40 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) (i.p.) y se pesaron con una balanza Mettler PM6000 (Mettler-Toledo, Inc., Hightstown, NJ). Se extrajo la sangre de los animales usando una aguja de calibre 20 insertada en la aorta abdominal. Las muestras de sangre se transfirieron inmediatamente a tubos de recogida Vacutainer (Becton-Dickinson and Co., Franklin Lakes, NJ) y se colocaron sobre hielo húmedo. La sangre se centrifugó durante 15 minutos a 3000 rpm, a  $4^\circ\text{C}$  y el plasma se recogió y se congeló a  $-80^\circ\text{C}$  hasta su análisis posterior. Se analizaron las sustancias químicas del plasma y de la orina (por ejemplo, albúmina, creatinina y electrolitos) con el analizador automático de química clínica para diagnóstico Hitachi 912 (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN) de acuerdo con procedimientos convencionales.

Las expresiones "comprendiendo," "incluyendo" y "teniendo" se pretende que sean incluyentes y signifiquen que puede haber otros elementos adicionales además de los elementos enumerados.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, en el que el compuesto tiene la estructura de Fórmula II:



en la que:

5 X se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CH_2-$  y  $-O-$ ,

Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-C(R^{81})-$  y  $-N-$ ;

10  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en la que los sustituyentes  $R^1$  ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, fluoro, metilo, etilo, propilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo;

$R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ),

donde:  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_mOR^{50}$ ,  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$  y  $-(CH_2)_mC(O)NR^{51}R^{52}$ ,

m es 0, 1, 2 ó 3;

15  $R^{50}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R^{51}$  y  $R^{52}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ );

donde los sustituyentes  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$  alquilo ( $C_1-C_6$ ) pueden estar independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^{53}$ ,  $-C(O)R^{53}$ ,  $-C(O)OR^{53}$ ,  $-C(O)NR^{54}R^{55}$ ,  $-NR^{54}R^{55}$ ,  $-N(R^{56})C(O)R^{53}$ ,  $-S(O)_pR^{53}$  y  $-S(O)_pNR^{54}R^{55}$ ;

20 p es 0, 1 ó 2;

$R^{53}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), halo-alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ) y carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R^{54}$  y  $R^{55}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), halo-alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ) y carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ); y

25  $R^{81}$ ,  $R^{82}$ ,  $R^{83}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, carboxi, metilo, etilo, triclorometilo, trifluorometilo, cianometilo, hidroximetilo, carboximetilo, metoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

30  $R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ , donde:

m es 0, 1, 2 ó 3;

35  $R^{50}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ ); en la que el sustituyente  $R^{50}$  alquilo ( $C_1-C_6$ ) puede estar independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^{53}$ ,  $-C(O)R^{53}$ ,  $-C(O)OR^{53}$ ,  $-C(O)NR^{54}R^{55}$ ,  $-NR^{54}R^{55}$ ,  $-N(R^{56})C(O)R^{53}$ ,  $-S(O)_pR^{53}$  y  $-S(O)_pNR^{54}R^{55}$ ;

p es 0, 1 ó 2;

$R^{53}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), halo-alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ) y carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ); y

$R^{54}$  y  $R^{55}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), halo-alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ) y carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ).

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

X es  $-CH_2-$ ;

Z es  $-C(R^{81})-$ ;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en la que el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con fluoro;

10  $R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ ; donde:

m es 0;

$R^{50}$  es hidrógeno,

cada uno de  $R^{81}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  es hidrógeno, y

$R^{82}$  y  $R^{83}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo.

15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $R^{82}$  es cloro y  $R^{83}$  es ciano.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $R^1$  es ciclopentilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $R^1$  es fenilo; en la que el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

20 X es  $-O-$ ;

Z es  $-C(R^{81})-$ ;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en la que el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con fluoro;

$R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ ; donde:

25 m es 0;

$R^{50}$  es hidrógeno;

cada uno de  $R^{81}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  es hidrógeno; y

$R^{82}$  y  $R^{83}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

30 X es  $-CH_2-$ ;

Z es  $-N-$ ;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en la que el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con fluoro;

$R^5$  es  $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$ ; donde:

35 m es 0;

$R^{50}$  es hidrógeno;

cada uno de  $R^{81}$ ,  $R^{84}$  y  $R^{85}$  es hidrógeno; y

$R^{82}$  y  $R^{83}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

40 X es  $-O-$ ;

Z es  $-N-$ ;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo y fenilo; en la que el sustituyente  $R^1$  fenilo puede estar opcionalmente sustituido con fluoro;



R<sup>5</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>50</sup>, en la que:

m es 0;

R<sup>50</sup> es hidrógeno;

cada uno de R<sup>81</sup>, R<sup>84</sup> y R<sup>85</sup> es hidrógeno; y

5 R<sup>82</sup> y R<sup>83</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, ciano y metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo;

3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

10 2-cloro-4-(3-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidrobenzo[g]indazol-2-il)benzonitrilo;

2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-(metilsulfonyl)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida;

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico,

15 ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(5-ciano-6-metilpiridin-2-il)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico,

*N*-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-il)acetamida;

2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxilato de metilo;

20 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3a-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-*N*-(2-(metilsulfonyl)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida;

2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-*N*-(2-hidroxietil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida;

ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico,

25 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclobutil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(3-furil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico;

30 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(5-metil-2-furil)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida;

2-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]-3-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxamida;

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico,

35 ácido 2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-ciclopentil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico,

ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico, y

ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentenil-2,3,3a,4-tetrahidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-7-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

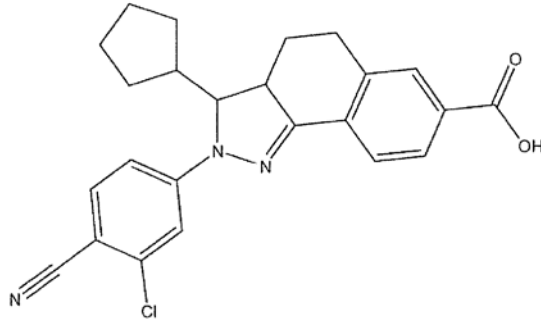
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado entre el grupo que consiste en:

40 ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico,

ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[g]indazol-7-carboxílico; y

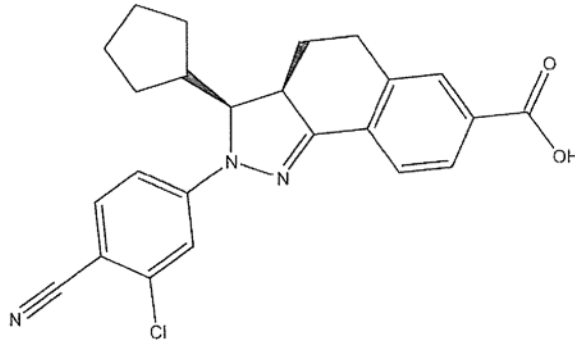
ácido 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol-7-carboxílico;  
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula



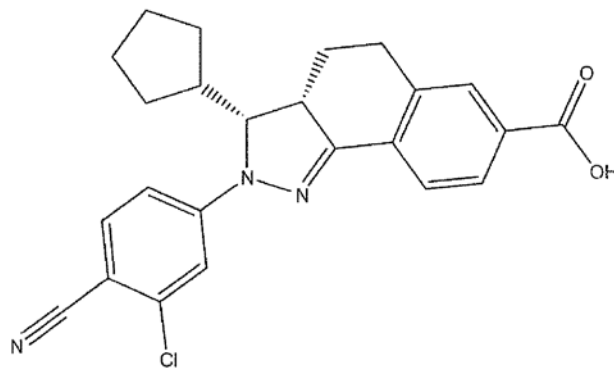
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

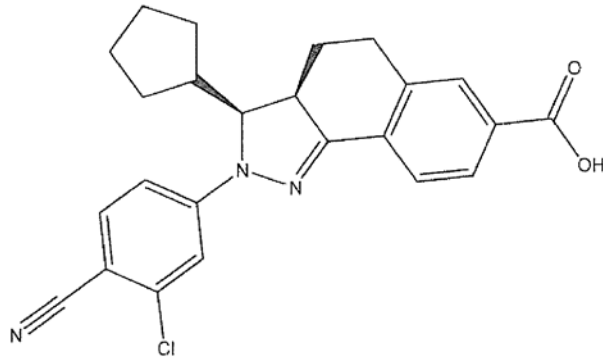
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula



17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. La composición de la reivindicación 17, que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina II, bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes beta, bloqueantes alfa, bloqueantes alfa-beta, antagonistas del receptor de aldosterona e inhibidores de renina.
- 10 19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de afecciones cardiovasculares, afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares, afecciones inflamatorias, dolor, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial y disfunción de los barorreceptores.
- 15