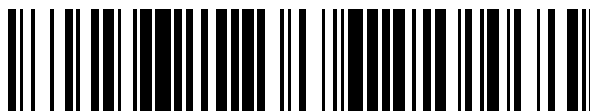


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 755**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09780159 .1**
96 Fecha de presentación: **06.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2307382**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Ácidos aminotetrahidroindazoloacéticos**

30 Prioridad:
15.07.2008 US 80703 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
CHEN, Li;
FIROOZNIA, Fariborz;
GILLESPIE, Paul;
HE, Yun;
LIN, Tai-An;
SO, Sung-Sau y
YUN, HongYing

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

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 2 378 755 T3

DESCRIPCIÓN

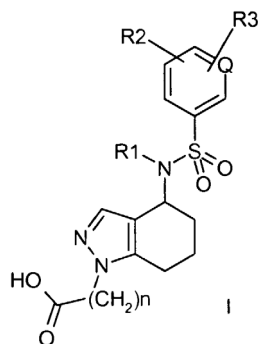
Ácidos aminotetrahidroindazoloacéticos.

- 5 La presente invención se refiere a nuevos ácidos aminotetrahidroindazoloacéticos, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como antagonistas de CRTH2.

La prostaglandina D₂ (PGD₂) es el principal prostanoide producido por mastocitos activados y ha sido implicado en la patogénesis de enfermedades alérgicas, tales como asma alérgica y dermatitis atópica. La molécula quimioatrayente Receptor-homóloga expresada en células tipo T-helper (CRTH2) es uno de los receptores de la prostaglandina D₂ y se expresa en las células efectoras involucradas en alguna inflamación alérgica, tal como células T helper tipo 2 (Th2), eosinófilos, y basófilos (Nagata y otros, FEBS Lett 459: 195-199, 1999). Se ha demostrado que media la quimiotaxis estimulada por PGD₂ de células Th2, eosinófilos, y basófilos (Hirai y otros, J Exp Med 193: 255-261, 2001). Por otra parte, CRTH2 media en el estallido ("burst") respiratorio y la degranulación de eosinófilos (Gervais y otros, J Allergy Clin Immunol 108: 982-988, 2001) induce la producción de citoquinas proinflamatorias en células Th2 (Xue y otros, J Immunol 175: 6531-6536), y fomenta la liberación de histamina de basófilos (Yoshimura-Uchiyama y otros, Clin Exp Allergy 34:1283-1290). Se ha demostrado que las variantes de secuencia del gen que codifica CRTH2, que influyen diferencialmente en la estabilidad de mRNA, están asociadas al asma (Huang y otros, Hum Mol Genet 13, 2691-2697, 2004). También se han correlacionado las cantidades incrementadas de células T circulantes que expresan CRTH2 con la gravedad de la dermatitis atópica (Cosmi y otros, Eur J Immunol 30, 2972-2979, 2000). Estos descubrimientos sugieren que la CRTH2 desempeña un papel proinflamatorio en las enfermedades alérgicas. Por lo tanto, se cree que los antagonistas de CRTH2 son útiles para tratar trastornos, tales como el asma, inflamación alérgica, COPD, rinitis alérgica, y dermatitis atópica.

- 25 Se dan a conocer compuestos que muestran antagonismo del receptor de PGD₂, en EP 1 505 061 A1.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



- 30 y sales y ésteres de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en la que Q, R¹-R³ y n están definidos en la descripción detallada y en las reivindicaciones. Además, la presente invención se refiere a métodos de fabricación y utilización de los compuestos de fórmula I, así como a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Los compuestos de fórmula I son antagonistas en el receptor CRTH2 y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y desórdenes asociados con dicho receptor, tales como asma.

- 35 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases específicos utilizados en la descripción y reivindicaciones, se definen del modo siguiente:

- El término "fracción" se refiere a un átomo o grupo de átomos químicamente unidos que están unidos a otro átomo o molécula por una o varias uniones químicas, formando de esta manera, parte de una molécula. Por ejemplo, las variables R¹, R², y R³ de la fórmula I se refieren a fracciones que están unidas a la estructura del núcleo de la fórmula I por uno o varios enlaces químicos, tal como se ha indicado.

- Haciendo referencia a una fracción específica con un o más átomos de hidrógeno, el término "sustituido" se refiere al hecho de que, como mínimo, uno de los átomos de hidrógeno de dicha fracción está sustituido por otro sustituyente o fracción. Por ejemplo, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" se refiere al hecho de que uno o más átomos de hidrógeno de un alquilo inferior (que se define más adelante) es sustituido por uno o más átomos de halógeno (es decir, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, clorometilo, etc.). Asimismo, el término "cicloalquilo inferior sustituido por alquilo inferior" se refiere al hecho de que uno o más átomos de hidrógeno de un cicloalquilo inferior (que se define más adelante) es sustituido por uno o más alquilos inferiores (es decir, 1-metilo-ciclopropilo, 1-etilo-ciclopropilo, etc.).

El término "opcionalmente sustituido" se refiere al hecho de que uno o más átomos de hidrógeno de una fracción (con uno o más átomos de hidrógeno), pueden estar sustituidos con otro sustituyente, pero no necesariamente debe ser así.

El término “alquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada, saturado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. En realizaciones específicas, el alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

- 5 El término “alquilo inferior” se refiere a una fracción de alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. En realizaciones específicas, el alquilo inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y en otras realizaciones específicas, el alquilo inferior tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Se incluyen entre los ejemplos de alquilos inferiores, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.
- 10 El término “cicloalquilo inferior” se refiere a una fracción de anillo de hidrocarburo, no aromático, saturado o parcialmente no saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unidos entre sí para formar una estructura anular. Se incluyen entre los ejemplos de cicloalquilos, el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “alquenilo inferior” se refiere a una fracción de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, que tiene de 2 a 7 átomos, y que tiene, como mínimo, un doble enlace carbono-carbono. En realizaciones específicas, el alquenilo inferior tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y en otras realizaciones de 2 a 3 átomos de carbono. Se incluyen entre los ejemplos de alquenos inferiores, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo.
- 15 El término “alquinilo inferior” se refiere a una fracción de hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada, que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, y que tiene, como mínimo, un triple enlace carbono-carbono. En realizaciones específicas, el alquinilo inferior tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y en otras realizaciones, de 2 a 3 átomos de carbono. Se incluyen entre los alquinos inferiores, etinilo, 1-propinilo, y 2-propinilo.
- 20 El término “alcoxi inferior” se refiere a la fracción -O-R, en la que R es alquilo inferior, tal como se ha definido en lo anterior. Se incluyen entre los ejemplos de fracciones de alcoxi inferior, metoxi, epoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.
- 25 El término “cicloalcoxi inferior” se refiere a la fracción O-R, en la que R es cicloalquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen como ejemplos de cicloalcoxi inferior ciclobutoxi y ciclopentoxi.

El término “alcanoilo inferior” se refiere a la fracción -C(O)-R, en la que R es alquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de alcanoilo inferior, es acetilo.
- 30 El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término “heterocicloalquilo inferior” se refiere a una fracción de anillo no aromático, parcialmente no saturado, que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, unidos entre sí para formar una estructura anular en la que uno, dos, o tres de los átomos del anillo son un heteroátomo, mientras que el resto de átomos del anillo son átomos de carbono. Un ejemplo de un heterocicloalquilo inferior es tetrahidropirano-4-ilo.
- 35 El término “heterocicloalquilo inferior” se refiere a la fracción R'-O-, en la que R' es un heterocicloalquilo inferior, tal como se define más adelante. Un ejemplo de heterocicloalquilo inferior, es tetrahidropirán-4-ilo.
- 40 El término “alquilsulfanilo inferior” se refiere a la fracción -S-R, en la que R es alquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen entre los ejemplos de los alquilsulfanilos inferiores el metilsulfanilo y etilsulfanilo.

El término “cicloalquilsulfanilo inferior” se refiere a la fracción -S-R, en la que R es cicloalquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen entre los ejemplos de los cicloalquilsulfanilos inferiores, el ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo y ciclopentilsulfanilo.
- 45 El término “heterocicloalquilsulfanilo inferior” se refiere a la fracción S-R, en la que R es heterocicloalquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de un heterocicloalquilsulfanilo inferior es pirrolidin-1-ilsulfanilo.
- 50 El término “alquilsulfinilo inferior” se refiere a la fracción -S(O)-R, en la que R es alquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen entre los ejemplos de los alquilsulfinilos inferiores, el metilsulfinilo y el etilsulfinilo.
- 55 El término “cicloalquilsulfinilo inferior” se refiere a la fracción -S(O)-R, en la que R es cicloalquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen entre los ejemplos de cicloalquilsulfinilos inferiores, el ciclopropilsulfinilo, ciclobutilsulfinilo y ciclopentilsulfinilo.
- 60 El término “heterocicloalquilsulfinilo inferior” se refiere a la fracción -S(O)-R, en la que R es heterocicloalquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de un heterocicloalquilsulfinilo inferior es pirrolidin-1-ilsulfinilo.
- 65

El término "alquilsulfonilo inferior" se refiere a la fracción $-S(O)_2-R$, en la que R es alquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen entre los ejemplos de alquilsulfonilos inferiores, el metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "cicloalquilsulfonilo inferior" se refiere a la fracción $-S(O)_2-R$, en la que R es cicloalquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de cicloalquilsulfonilos inferiores, se incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo y ciclopentilsulfonilo.

El término "heterocicloalquilsulfonilo inferior" se refiere a la fracción $-S(O)_2-R$, en la que R es heterocicloalquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de un heterocicloalquilsulfonilo inferior es pirrolidin-1-ilsulfonilo.

El término "alquilcarbonilamino inferior" se refiere a la fracción $-N(H)C(O)R$, en la que R es alquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen entre los ejemplos de alquilcarbonilaminos inferiores, el metilcarbonilamino y etilcarbonilamino.

El término "alquilsulfonilamino inferior" se refiere a la fracción $-N(H)S(O)_2R$, en la que R es alquilo inferior, tal como se ha definido anteriormente. Se incluyen entre los ejemplos de los alquilsulfonilaminos inferiores, el metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.

El término "dialquilamino inferior" se refiere a la fracción $-N(R)(R')$, en la que R y R' son alquilos inferiores, tal como se han definido anteriormente. Un ejemplo de dialquiloamino inferior es dimetilamino.

El término "trialquilsililo inferior" se refiere a la fracción $-Si(R)(R')(R'')$, en la que R, R' y R'' son alquilos inferiores, tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de trialquilsililo inferior es trimetilsililo.

El término "halógeno" se refiere a una fracción de fluoro, cloro, bromo o yodo.

A menos que se indique lo contrario, el término "hidrógeno" o "hidro" se refiere a la fracción de un átomo de hidrógeno ($-H$) y no H_2 .

Si no se indica de otro modo, el término "un compuesto de la fórmula" o "un compuesto de fórmula" o "compuestos de la fórmula" o "compuestos de fórmula" se refiere a cualquier compuesto seleccionado del género de compuestos definido por la fórmula (incluyendo cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales pueden estar formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferentemente ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluenosulfónico, N-acetilcisteína y similares. Además, se pueden preparar sales por la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, sin que ello sea limitativo, sales sódicas, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, sin que ello sea limitativo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de tipo natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliaminas y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden encontrar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención pueden encontrarse presentes también en forma de zwitteriones. Son sales especialmente preferentes farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención los cloruros. Los compuestos de la presente invención pueden encontrarse presentes también en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables (es decir, los ésteres de metilo y etilo de los ácidos de la fórmula I a utilizar como promedicamentos). Los compuestos de la presente invención pueden estar también solvatados, es decir, hidratados. La solvatación puede ser llevada a cabo en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación).

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de los enlaces de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio, se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los diastereoisómeros son estereoisómeros con una configuración opuesta en uno o varios centros quirales que no son enantiómeros. Los estereoisómeros que llevan uno o varios centros asimétricos, que son imágenes simétricas no superponibles entre sí se indican "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de

carbono está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede estar caracterizado por la configuración absoluta de su centro o centros asimétricos, tal como se describe por las normas de secuenciado R- y S- de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de luz polarizada y designada como dextrorrotatoria o levorotatoria (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente).
 5 Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contenga proporciones iguales de los enantiómeros se llama una "mezcla racémica".

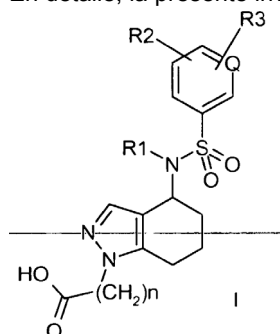
El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto significa una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o de prolongar la supervivencia del sujeto a tratar. La determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva se encuentra dentro de los conocimientos de la técnica. La cantidad o dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, según esta invención, puede variar dentro de amplios límites y se puede determinar de una manera conocida en la técnica. Esta dosificación se ajustará a las exigencias individuales de cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos específicos administrados, la vía de administración, el estado de enfermedad a tratar, así como el paciente que se está tratando. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos con un peso aproximado de 70 kg, una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a 5.000 mg, 1 mg hasta aproximadamente 1.000 mg o 1 mg a 100 mg puede ser apropiada si bien los límites inferior y superior, aunque se pueden superar cuando se indique. La dosis diaria se puede administrar en forma de dosis individual o en dosis divididas, o para administración parenteral, se puede administrar como infusión continua.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" está destinado a incluir cualquier material y todos ellos compatibles con la administración farmacéutica incluyendo disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y otros materiales y compuestos compatibles con la administración farmacéutica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el compuesto activo, se prevé su utilización en las composiciones de la invención. También se pueden incorporar en las composiciones compuestos activos suplementarios.

Los portadores farmacéuticos útiles para la preparación de estas composiciones pueden ser sólidos, líquidos o gases; por lo que, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones con recubrimiento entérico o protegidas de otra forma (por ejemplo, unión sobre resinas de intercambio iónico o enlazado en vesículas de lípido-proteína), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El portador puede ser seleccionado a partir de los diferentes aceites incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuètes, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Son portadores líquidos preferentes el agua, solución salina, dextrosa en solución acuosa y glicoles, particularmente (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del ingrediente o ingredientes activos que son preparadas por disolución de ingredientes activos sólidos en agua para producir una solución acuosa y haciendo estéril la solución. Se incluyen entre los excipientes farmacéuticos adecuados el almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, sílice, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche descremada deshidratada, propilenglicol, glicerol, agua, etanol y similares. Las composiciones pueden ser sometidas a aditivos farmacéuticos convencionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Se describen portadores farmacéuticos adecuados y su formulación en Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Estas composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad efectiva del componente activo junto con un portador adecuado para preparar la forma de dosificación apropiada para una administración apropiada al receptor.

En la práctica del método de la presente invención, una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de esta invención o una combinación de cualquiera de los compuestos de la misma o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra mediante cualquiera de los métodos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea sola o en combinación. Los compuestos o composiciones pueden ser, por lo tanto, administradas oralmente (por ejemplo, cavidad bucal) de forma sublingual, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea) de forma rectal (por ejemplo, por supositorios o en los lavados) de forma transdérmica (por ejemplo, electroporación de la piel) o por inhalación (por ejemplo, por aerosol) y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluyendo comprimidos y suspensiones. La administración puede ser llevada a cabo en una dosis de unidad única con terapia continua o en una terapia de dosis única *ad libitum*. La composición terapéutica puede adoptar también la forma de una emulsión de aceite o dispersión conjuntamente con una sal lipofílica, tal como ácido pamoico o en forma de una composición biodegradable de liberación continuada para administración subcutánea o intramuscular.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, en la que:

Q es carbono o nitrógeno;

R1 es hidrógeno o C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno;

R2 y R3 están unidos al anillo que contiene Q por sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo; y R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno;

(2) halógeno;

(3) -NH₂;

(4) -NO₂;

(5) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,

(6) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

(7) C₂₋₇ alqueno;

(8) C₂₋₇ alquino;

(9) C₁₋₇ alcanoilo;

(10) C₁₋₇ alcoxi;

(11) C₃₋₇ cicloalcoxi;

(12) heterocicloalquilo inferior;

(13) heterocicloalquilo inferior;

(14) C₁₋₇ alquilsulfanilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfanilo o heterocicloalquilsulfanilo inferior;

(15) C₁₋₇ alquilsulfonilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo o heterocicloalquilsulfonilo inferior;

(16) C₁₋₇ alquilsulfonilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo o heterocicloalquilsulfonilo inferior;

(17) C₁₋₇ alquilcarbonilamino;

(18) C₁₋₇ alquilsulfonilamino;

(19) C₁₋₇ dialquilamino, y

(20) C₁₋₇ trialquilsililo;

en la que, como mínimo, uno de R2 ó R3 es una fracción distinta de hidrógeno, y n es 1 ó 2.

en la que,

"heterocicloalquilo inferior" se refiere a una fracción de anillo no aromático parcialmente no saturado o saturado que tiene de 3 a 7 átomos de anillo unidos entre sí para formar una estructura de átomos de anillo, en la que uno, dos o tres de los átomos de anillo es un heteroátomo, mientras que los átomos de anillo restantes son átomos de carbono;

"heterocicloalquilo inferior" se refiere a una fracción R'-O-, en la que R' es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior;

"heterocicloalquilsulfanilo inferior" se refiere a una fracción -S-R, en la que R es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior;

"heterocicloalquilsulfonilo inferior" se refiere a una fracción -S(O)-R, en la que R es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior; y

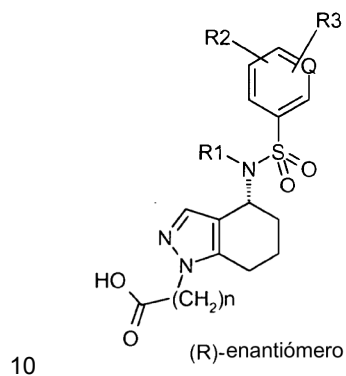
"heterocicloalquilsulfonilo inferior" se refiere a una fracción -S(O)₂-RR, en la que R es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior.

Si no se indica de otro modo, el término "Q es carbono o nitrógeno" indica: (1) cuando Q es carbono, tal como se ha mostrado en la fórmula I, el carbono no es sustituido al estar unido a un hidrógeno (C-H) o sustituido al estar unido a la fracción R2 (C-R2) o unido a la fracción R3 (C-R3); y (2) cuando Q es nitrógeno, el nitrógeno no está unido ni a hidrógeno ni a R2 o R3.

Si no se indica de otro modo, el término "R2 y R3 están unidos al anillo que contiene Q por sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo" se refiere al hecho de que R2 y R3, tal como se ha mostrado en la fórmula I (independientemente uno de otro) están unidos a uno de los átomos de carbono del anillo (del anillo aromático en la fórmula I que contiene Q) en lugar de un átomo de hidrógeno que estaría unido al átomo de

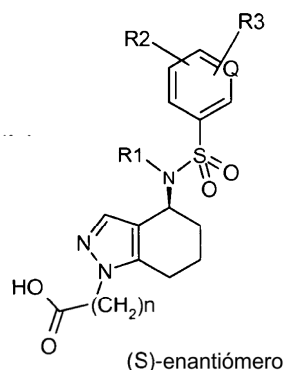
carbono ausente sustituido por R2 ó R3, con el supuesto de que R2 y R3 no están unidos simultáneamente al mismo átomo de carbono.

- 5 Si no se indica de otro modo, el género de la fórmula I y cualesquiera subgéneros de la misma comprenden todos los posibles estereoisómeros (es decir, (*R*)-enantiómeros y (*S*)-enantiómeros), así como mezclas racémicas y escalémicas de los mismos. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son (*R*)-enantiómeros de sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se muestra en la siguiente fórmula estructural subgenérica para los (*R*)-enantiómeros de fórmula I:



en la que Q y R1 a R3 y n son los definidos previamente.

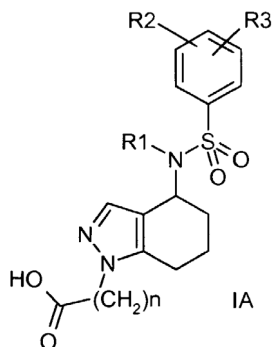
- 15 En otra realización, los compuestos de fórmula I son (*S*)-enantiómeros o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se ha mostrado en la siguiente fórmula estructural subgenérica para los (*S*)-enantiómeros de fórmula I:



- 20 en la que Q, R1 a R3 y n son los definidos previamente.

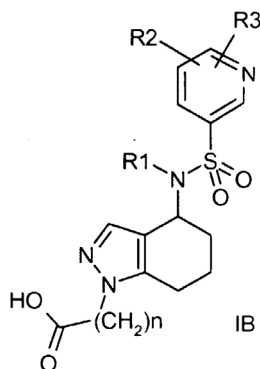
En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición que comprende una mezcla (racémica o de otro tipo) de los (*R*)-enantiómeros y (*S*)-enantiómeros de un compuesto de fórmula I.

- 25 En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (un subgénero de fórmula I), en el que Q representa CH), tal como se muestra a continuación:



en la que R1 a R3 y n son los definidos previamente para la fórmula I.

- 5 En otras realizaciones, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula IB o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos (un subgénero de fórmula I, en el que Q representa N), tal como se muestra a continuación:



- 10 en la que R1 a R3 y n son igual que los definidos previamente para la fórmula I.

En una realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R1 es hidrógeno.

- 15 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R1 es C₁₋₇ alquilo.

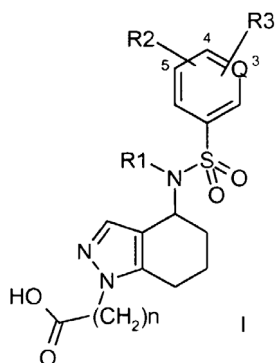
En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R1 es metilo.

- 20 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que n es 1.

- 25 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que n es 2.

En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R2 y R3, independientemente entre sí, están unidos al anillo que contiene Q en posiciones 3, 4 o 5, pero no en la misma posición que los otros, de manera que dichas posiciones se indican a continuación:

30



- 35 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R2 y R3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

- (1) halógeno;
 (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 (3) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₇ alquilo;
 40 (4) C₂₋₇ alquénilo;
 (5) C₂₋₇ alquinilo;

- (6) C₁₋₇ alcanoilo;
 (7) C₁₋₇ alcoxi
 (8) C₃₋₇ cicloalcoxi;
 (9) C₁₋₇ alquilsulfonilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo, o heterocicloalquilsulfonilo inferior;
 5 (10) C₁₋₇ alquilcarbonilamino;
 (11) C₁₋₇ alquilsulfonilamino;
 (12) C₁₋₇ dialquilamino; y
 (13) C₁₋₇ trialquilsililo.
- 10 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R2 y R3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en:
- 15 (1) halógeno;
 (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 (3) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₇ alquilo;
 (4) C₂₋₇ alquenilo;
 (5) C₂₋₇ alquinilo;
 (6) C₁₋₇ alcanoilo;
 20 (7) C₁₋₇ alcoxi
 (8) C₃₋₇ cicloalcoxi;
 (9) C₁₋₇ alquilsulfonilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo, o heterocicloalquilsulfonilo inferior;
- 25 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R2 y R3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en:
- (1) halógeno;
 (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 30 (3) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₇ alquilo;
 (4) C₁₋₇ alcoxi
 (5) C₃₋₇ cicloalcoxi; y
 (6) C₁₋₇ alquilsulfonilo, ó C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo.
- 35 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R2 y R3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en:
- 40 (1) halógeno;
 (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, y
 (3) C₁₋₇ alquilsulfonilo, ó C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo.
- En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R2 y R3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en trifluorometilo, C₁₋₇ alquilsulfonilo y C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo.
- 45 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que al menos uno de R2 o R3 es trifluorometilo.
- 50 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que uno de R2 o R3 es trifluorometilo y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (1) halógeno;
 55 (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 (3) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₇ alquilo;
 (4) C₂₋₇ alquenilo;
 (5) C₂₋₇ alquinilo;
 (6) C₁₋₇ alcanoilo;
 60 (7) C₁₋₇ alcoxi
 (8) C₃₋₇ cicloalcoxi; y
 (9) C₁₋₇ alquilsulfonilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo, o heterocicloalquilsulfonilo inferior.
- 65 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos en los que uno de R2 o R3 está unido a la posición 3 cuando Q es carbono y el otro está unido a la posición 5 en el anillo que contiene Q.

En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en los que tanto R2 como R3 no son hidrógeno.

- 5 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en los que R1 es metilo y n es 1.

En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en los que son (R)-enantiómeros y en los que R1 es metilo y n es 1.

- 10 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en los que son (R)-enantiómeros y en los que R1 es metilo, n es 1, y en los que uno de R2 ó R3 está unido a la posición 3 y el otro está unido a la posición 5 en el anillo que contiene Q, y en los que R2 y R3 no son hidrógeno.

- 15 En otra realización, la presente invención está dirigida a los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en los que son (R)-enantiómeros y en los que R1 es metilo, n es 1, y uno de R2 ó R3 está unido a la posición 3 y el otro está unido a la posición 5 en el anillo que contiene Q, y al menos uno de R2 ó R3 es trifluorometilo.

- 20 En una realización más específica, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula I seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 etil éster del ácido [(R)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(3,5-dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(2,4-dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(4-metil-3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
30 etil éster del ácido [4-(3,5-dimetil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(4-bromo-3-fluoro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(4-bromo-3-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(4-bromo-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
35 etil éster del ácido [(R)-4-(3-metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(2,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(3-metansulfonil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [4-(4-metoxi-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
etil éster del ácido [(R)-4-(3,5-Bis-metansulfonil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
40 etil éster del ácido [4-(3-cloro-4-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
metil éster del ácido 3-[(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
ácido [(R)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(3,5-dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(2,4-dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
45 ácido [(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(4-metil-3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(3,5-dimetil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(4-bromo-3-fluoro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
50 ácido [4-(4-bromo-3-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(4-bromo-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [(R)-4-(3-metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(2,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
55 ácido [4-(3-metansulfonil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(4-metoxi-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [(R)-4-(3,5-Bis-metansulfonil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido [4-(3-cloro-4-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
ácido 3-[(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
60 etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
etil éster del ácido {(R)-4-[(4-bromo-2-cloro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
etil éster del ácido {(R)-4-[(2-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
etil éster del ácido {(R)-4-[(4-bromo-2-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
etil éster del ácido {(R)-4-[(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-
65 acético;
etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-dibromo-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;

[illegible]

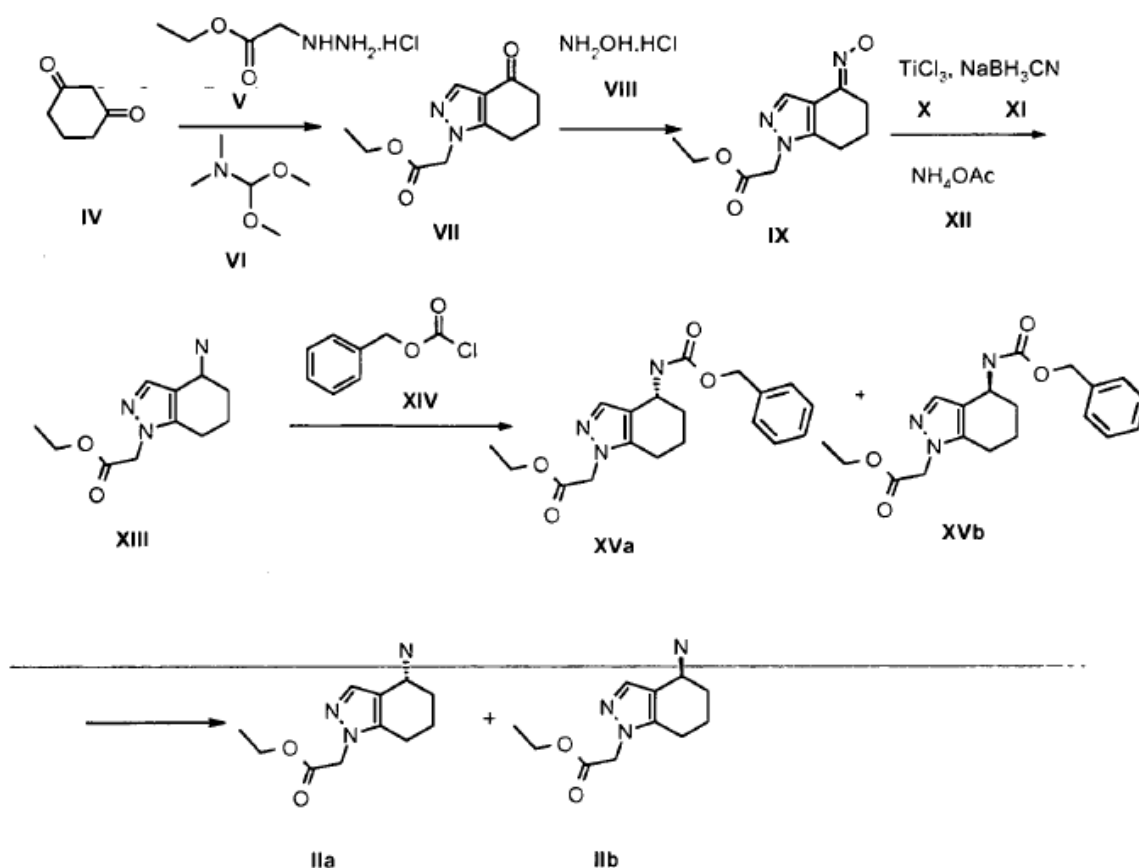
- metil éster del ácido 3-((R)-4-{metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-propiónico;
 ácido ((R)-4-[(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 5 ácido ((R)-4-[(3-ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-{metil-[3-(propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-{metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 10 ácido 3-((R)-4-{metil-[3-(propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
 ácido 3-((R)-4-[(3-ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
 ácido 3-((R)-4-{metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-propiónico;
 15 etil éster del ácido ((R)-4-(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 20 ácido [4-(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-[(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-[(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 25 etil éster del ácido ((R)-4-(metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-{metil-[3-(1-metilen-propil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-[(3-(1-etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 30 ácido ((R)-4-[(3-(1-etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 35 ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-[metil-(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[metil-(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 40 etil éster del ácido ((R)-4-[(3-ciclopentil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-ciclopentil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 45 ácido ((R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-[(3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluoro-metil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluoro-metil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 50 etil éster del ácido [4-(3-amino-bencen-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido [4-(3-acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-metansulfonilamino-bencen-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido [4-(3-metansulfonilamino-bencen-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 55 ácido ((R)-4-[metil-(3-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-isopropil-metil-amino)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-dimetilamino-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-dietilamino-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 60 ácido [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido [4-(3-metil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido [4-(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 metil éster del ácido ((R)-4-[(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 65 ácido ((R)-4-[(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético; y cualesquiera sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 metil éster del ácido 2-[(*R*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-2-

metil-propiónico;
 5 ácido 2-[(*R*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-2-metil-propiónico; y
 etil éster del ácido [4-(3-trifluorometil-5-trimetilsilaniletinil-bencensulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por cualesquiera medios convencionales. Se
 indican procesos apropiados para sintetizar estos compuestos en los ejemplos. De manera general, los compuestos
 10 de fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con los esquemas que se muestran a continuación.

Esquema 1



Los intermediarios clave de fórmula **IIa** y **IIb** para sintetizar los compuestos de interés pueden ser preparados de
 15 acuerdo con el esquema 1. En este proceso, una reacción de ciclización que comporta materiales disponibles
 comercialmente, ciclohexano-1,3-diona (**IV**), clorhidrato de etil hidrazinoacetato (**V**) y dimetoximetil-dimetil-amina (**VI**),
 proporcionan el intermediario de fórmula **VII**, que es tratado a continuación con clorhidrato de hidroxilamina (**VIII**)
 para producir la oxima **IX**. El compuesto **IX** es convertido, a continuación, en el correspondiente análogo amino **XIII**,
 20 que es funcionalizado adicionalmente a la mezcla racémica de sus derivados carbamato **XVa** y **XVb**. La
 hidrogenólisis de cualquiera de **XVa** ó **XVb** (o la mezcla de los dos) proporciona entonces los correspondientes **IIa** ó
IIb separadamente (ó la mezcla de los dos).

En la primera etapa esquematizada en el esquema 1, el intermediario **VII** puede ser preparado tratando ciclohexano-
 1,3-diona (**IV**) con una cantidad equimolar de clorhidrato de etilhidrazinoacetato (**V**) en un disolvente inerte, tal como
 25 N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante unos 5 minutos, seguido de la adición de dimetoximetil-
 dimetil-amina (**VI**), y calentando a continuación a 190°C durante 2 minutos con radiación de microondas (referencia:
 Molteni, V. y otros Synthesis (2002) 1669).

La condensación de la cetona **VII** con clorhidrato de hidroxilamina (**VIII**) para conseguir la oxima **IX** se puede
 30 conseguir por calentamiento de la mezcla de reacción a temperatura comprendida entre 70 y 90°C (temperatura de

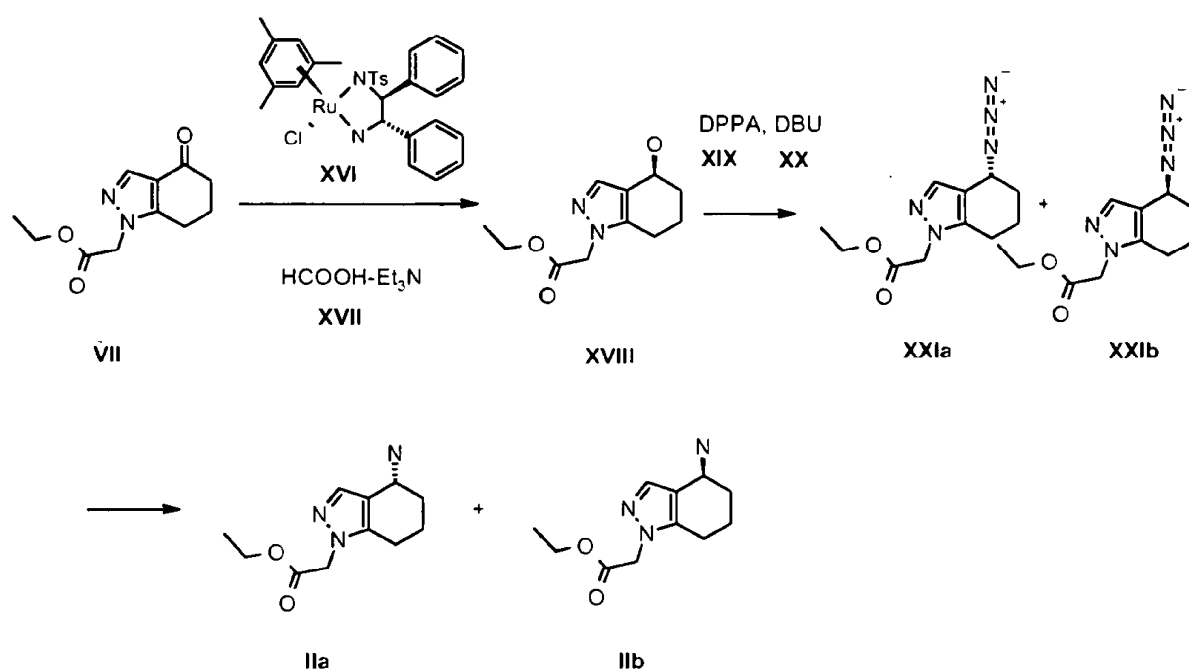
reflujo) de 1 a 3 horas en disolvente de alcohol, tal como metano, etanol o n-butanol. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia o ausencia de una base, tal como piridina, hidróxido sódico o acetato sódico.

La reducción de la oxima **IX** a la correspondiente amina **XIII** se puede conseguir utilizando cloruro de titanio (III) (**X**), cianoborohidruro sódico (**XI**) y acetato amónico (**XII**). La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente durante varias horas en atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón (referencia Leeds, J.P. y otros, Synth. Comm. 18 (1988) 777).

La mezcla racémica de carbamatos **XVa** y **XVb** se puede preparar por la condensación del intermediario **XIII** con cloroformato de bencilo (**XIV**), en presencia de una base inorgánica (tal como carbonato sódico, bicarbonato sódico o hidróxido sódico) o una base orgánica (tal como trietilamina, diisopropiletilamina o similares). El disolvente de la reacción puede ser un disolvente inerte apropiado, tal como tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano cuando se utiliza una base orgánica o una mezcla del disolvente anterior con agua cuando se utiliza una base inorgánica. La reacción puede ser llevada a cabo a 0°C, y a continuación se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante varias horas. Los enantiómeros de la mezcla racémica preparada de este modo se pueden separar en esta fase en **XVa** y **XVb** utilizando una columna quiral (CHIRALPAK AS-H, 5 µm, 20 x 250 mm) en un instrumento Gilson.

La hidrogenólisis de cada enantiómero individual **XVa** o **XVb** (o la mezcla racémica de los dos) a la amina correspondiente de fórmula **Ila** o **Ilb** con quiralidad conservada se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de paladio al 10% sobre carbono en condiciones de presión atmosférica de hidrógeno, a temperatura ambiente durante varias horas, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, metanol o etanol.

Esquema 2



De manera alternativa, el intermediario clave **Ila** o **Ilb** pueden ser preparados por medio de un enfoque de síntesis asimétrica mostrada en el esquema 2. Este proceso proporciona predominantemente el enantiómero de estructura **Ila**, que es el más preferible de esta invención. La reducción de la cetona **VII** al compuesto hidroxilo **XVIII** se puede hacer de forma enantioselectiva utilizando el catalizador quiral de fórmula **XVI** en presencia de los azeótropos ácido fórmico-trietilamina (**XVII**). El compuesto hidroxilo **XVIII** es convertido a continuación en su análogo azido **XXIa** y **XXIb** con alta preferencia para la formación de **XXIa** utilizando difenilfosforil azida (DPPA) (**XIX**) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (**XX**). La hidrogenación de **XXIa** o **XXIb** proporciona la correspondiente amina **Ila** o **Ilb** con la quiralidad intacta.

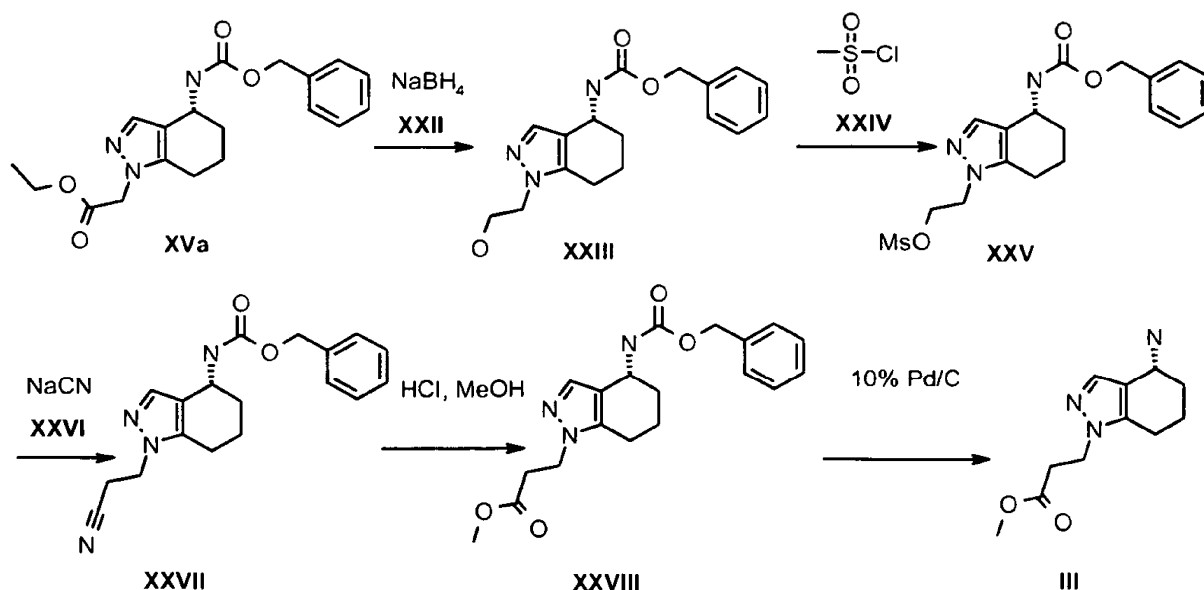
La reducción de la cetona **VII** del compuesto hidroxilo **XVIII** se puede hacer enantioselectivamente utilizando un catalizador tal como cloro-[(1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-toluensulfonil)-1,2-difeniletano-diamina] (mesitileno) rutenio(.) (**XVI**) en azeótropos ácido fórmico-trietilamina (fracción molar de trietilamina: 0,2857) a temperatura ambiente durante varias horas, y a continuación a 45°C durante unas cuantas horas (Referencia: Fuji, A. y otros, J. Am. Chem. Soc. 118 (1996) 2521; Wagner, K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 9 (1970), 50).

El desplazamiento del grupo hidroxilo de la estructura **XVIII** para proporcionar los análogos azido **XXIa** y **XXIb** con una alta selectividad para **XXIa** se puede conseguir tratando una mezcla del compuesto **XVIII** y difenilfosforil azida

(DPPA) (XIX) con 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-undec-7-eno (DBU) (XX), en condiciones anhidras a una temperatura comprendida entre -6 y 10°C durante 16 horas en un disolvente inerte tal como tolueno o N,N-dimetilformamida. Los enantiómeros de la mezcla preparada de este modo se pueden separar por HPLC preparativa con una columna Chiralpak IA (Referencia: Ho, W-B. y otros, J. Org. Chem. 65 (2000) 6743).

La hidrogenación de cada enantiómero **XXIa** o **XXIb** para proporcionar la correspondiente amina **Ila** o **I Ib** con retención de la quiralidad se puede llevar a cabo en presencia de paladio al 10% sobre carbono a una presión de 30 psi de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 1 hora, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, metanol o etanol.

Esquema 3



El intermediario clave **III** puede ser preparado de acuerdo con el esquema 3, partiendo del intermediario **XVa** (síntesis mostrada en el esquema 1). La reducción con borohidruro sódico proporciona el correspondiente compuesto hidroxilo **XXIII**. La mesilación del alcohol **XXIII**, seguida de tratamiento con cianuro sódico (**XXVI**), genera el derivado ciano **XXVII**. La conversión del cianuro **XXVII** al análogo de metil éster **XXVIII** se puede hacer fácilmente por alcoholólisis. La hidrogenólisis del bencil carbamato **XXVIII** proporciona el compuesto **III**.

La reducción del éster **XVa** al alcohol correspondiente **XXIII** se puede llevar a cabo fácilmente con un reactivo cedente de hidruro tal como borohidruro sódico en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, a la temperatura de reflujo del disolvente durante varias horas.

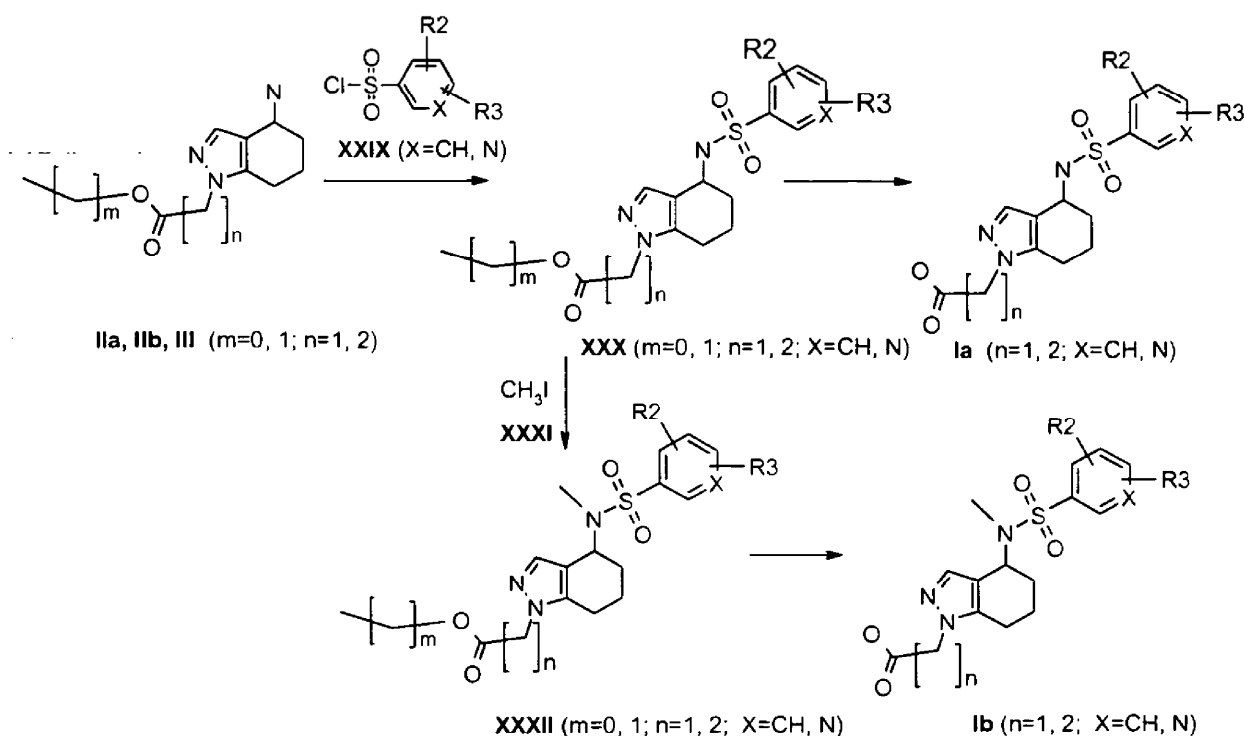
La reacción del alcohol **XXIII** con cloruro de metanosulfonilo **XXIV** conduce a la formación del mesilato **XXV**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, diclorometano, o tetrahidrofurano a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas.

La transformación del mesilato **XXV** en el derivado ciano **XXVII** se puede conseguir utilizando cianuro sódico o cianuro potásico en un disolvente polar tal como dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, o una mezcla de etanol y agua a una temperatura entre 55 y 80°C durante un tiempo de 2 a 4 horas.

El metil éster **XXVIII** se puede preparar por alcoholólisis catalizada por ácido del derivado ciano **XXVII** en una solución de cloruro de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente durante 30 horas, o a una temperatura más elevada (temperatura de reflujo) durante un período de tiempo más corto.

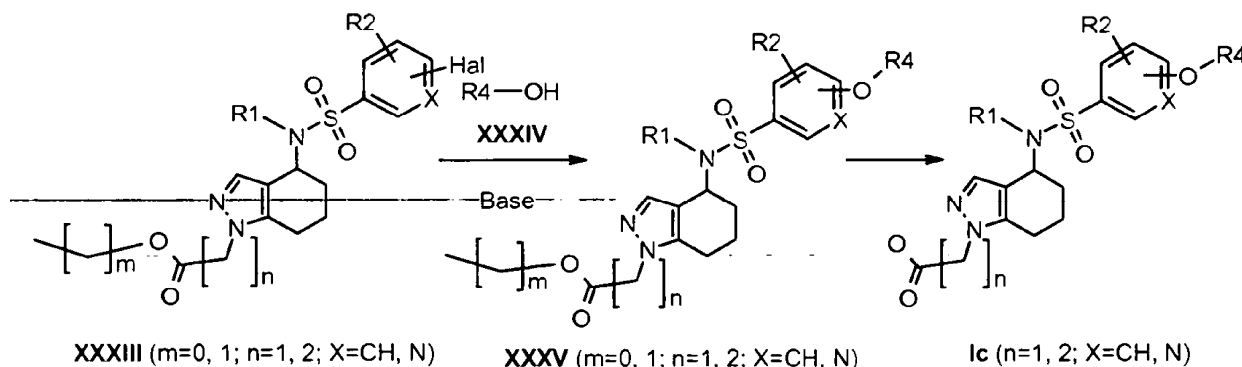
La hidrogenólisis del bencil carbamato **XXVIII** proporciona el intermediario clave **III**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de paladio al 10% sobre carbono a presión atmosférica de hidrógeno en un disolvente tal como etanol, acetato de etilo, o metanol a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 4



- 5 Los compuestos de interés de fórmula **Ia** o **Ib** pueden prepararse de acuerdo con el esquema 4. La sulfonilación de la amina **IIa**, **IIb** o **III** conduce a las sulfonamidas correspondientes **XXX**. La hidrólisis de los ésteres **XXX** proporciona los compuestos de interés **Ia**. Los compuestos de N-metilo **Ib** pueden ser obtenidos por metilación de los intermediarios **XXX**, seguido de una reacción de hidrólisis.
- 10 La sulfonilación de la amina **IIa**, **IIb** o **III** con cloruros de sulfonilo **XXIX** para proporcionar las sulfonamidas **XXX** se puede conseguir fácilmente utilizando métodos bien conocidos por técnicos en la materia. La reacción es llevada a cabo típicamente en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, o dimetil-piridin-4-il-amina en un disolvente inerte adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante 16 horas.
- 15 Los compuestos de interés de la fórmula **Ia** pueden ser preparados de manera conveniente mediante la hidrólisis de los ésteres **XXX**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.
- 20 La N-metilación de los compuestos **XXX** para producir los derivados **XXXII** se pueden conseguir tratando compuestos **XXX** con yoduro de metilo (**XXXI**) en presencia de una base débil tal como carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a 65°C durante 5 horas.
- 25 La hidrólisis de los compuestos **XXXII** proporciona los compuestos de interés de fórmula **Ib**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 5

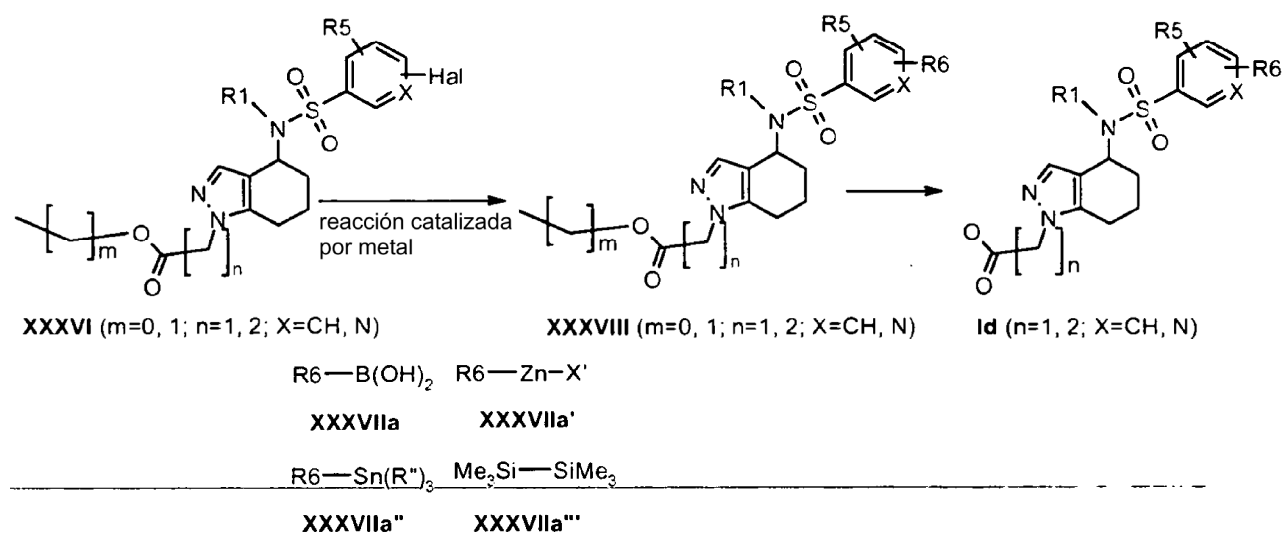


Los compuestos **Ic**, en los que un grupo alquilo (R_4) está enlazado al anillo aromático a través de un enlace éter, pueden ser preparados según el esquema 5, empezando con la sustitución nucleofílica de compuestos **XXXIII** (preparados de manera similar a **XXX** o **XXXII**) con los alcoholes alquílicos **XXXIV** para proporcionar el éter **XXXV**, seguido por una hidrólisis catalizada por base.

La conversión de los compuestos **XXXIII** en compuestos **XXXV** se puede conseguir mediante una reacción de sustitución nucleofílica con un alcohol alquilo **XXXIV**, que es bien conocida por los técnicos en la técnica, en presencia de una base tal como hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente inerte tal como N, N-dimetilformamida a una temperatura entre 100 y 150°C durante 15-60 minutos con radiación de microondas.

La hidrólisis de los compuestos **XXXV** facilita los compuestos de interés de fórmula **Ic**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 6



La síntesis de los compuestos de interés **Id** se ha mostrado en el esquema 6. Este proceso puede proporcionar compuestos más de interés diversificados con intermediario de reacciones de acoplamiento catalizadas por un metal de transición (tal como paladio), tal como un acoplamiento de Suzuki, acoplamiento Negishi, acoplamiento de Stille o sililación catalítica. En esta secuencia, la reacción catalizada por paladio de los compuestos de haluro de arilo **XXXVI** (preparados de manera similar a los compuestos **XXX** o **XXXII**) con los reactivos apropiados **XXXVII** (ácidos borónicos, organoestaño, organozinc, hexametildisilano), seguido por hidrólisis puede proporcionar los compuestos de interés **Id**.

En la primera etapa de esta secuencia, varias reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, que son bien conocidas para los técnicos en la materia, pueden ser utilizadas para diversificar los sustituyentes en el anillo de sulfonamida aromático. Por ejemplo, las reacciones de acoplamiento de Suzuki de los ácidos alquilo borónicos **XXXVIIa** con los compuestos de haluro de arilo **XXXVI** para proporcionar los compuestos **XXXVIII** se puede llevar a

cabo en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), y una base tal como tert-butoxido potásico, carbonato sódico o hidróxido sódico, en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, dimetil sulfoxido, tolueno, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 130 y 180°C durante un tiempo de 15 a 30 minutos con radiación de microondas. De manera alternativa, las reacciones pueden llevarse a cabo sin utilización de microondas a una temperatura calentada a 130°C durante un tiempo de reacción más largo.

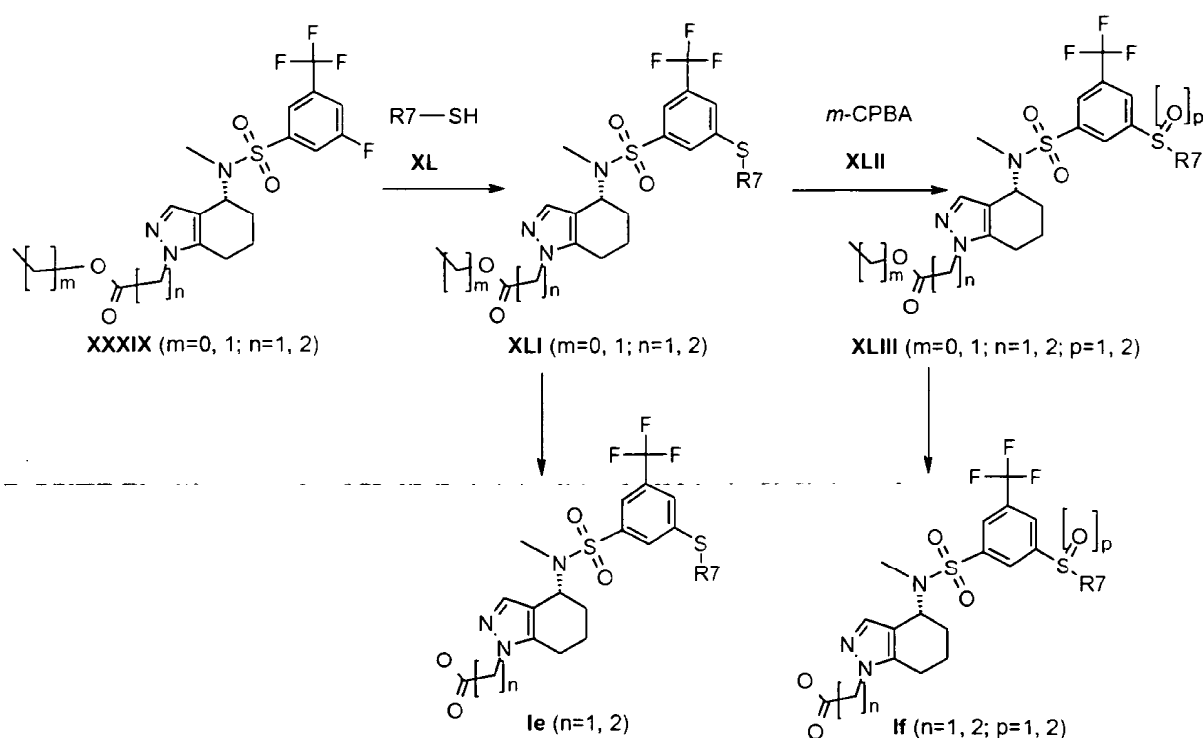
Los compuestos **XXXVIII** se pueden preparar también mediante reacciones de acoplamiento de Negishi, que comportan los haluros de arilo **XXXVI** y los compuestos organozinc **XXXVIIa'** y un catalizador de níquel o paladio. Típicamente, los catalizadores son tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), tetraquis (trifenilfosfino) paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), bis(trifenilfosfino)dicloroníquel ($\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$). También se necesitan en algunos casos ligandos tales como trifenilfosfino, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, tris(tert-butil)fosfino. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetildimetilamina o tolueno a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo durante varias horas (Referencia: Wooten, A. y otros, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 4624).

De manera alternativa, las reacciones de acoplamiento de Stille de los haluros de arilo **XXXVI** con los derivados de organoestaño **XXXVIIa''** también proporcionan los compuestos **XXXVIII**. La reacción es llevada a cabo de manera típica en presencia de un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), tetraquis(trifenilfosfino) paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, tolueno, 1,4-dioxano o hexametilfosforamida a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C. (Referencia: Sturino, C.F. y otros, J. Med. Chem., 50 (2007) 794).

La siliación de los compuestos de haluro de arilo **XXXVI** se puede realizar tratando los compuestos **XXXVI** con hexametildisilano **XXXVIIa'''**. En presencia de un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) en combinación con un fosfino, tal como 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil ($\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Ph}_2$), o difenil-2'-piridil fosfino (PPh_2Py) y una base inorgánica, tal como carbonato potásico o fluoruro potásico en un disolvente polar, tal como carbonato potásico o fluoruro potásico en un disolvente polar, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), hexametilfosforamida (HMPA), o N,N-dimetilformamida a 100°C durante varias horas (Gooßen, L.J. y otros Synlett (2000) 1801).

La hidrólisis de los compuestos **XXXVIII** proporcionan los compuestos de interés de fórmula **Id**. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte, tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 7



Los compuesto de interés de estructura **1e** y **1f** están designados en el esquema 7. Los compuestos **1e** en los que existe un grupo alquil sulfonilo en el anillo aromático, se pueden preparar por sustitución nucleofílica de los compuestos fluorosustituídos **XXXIX** (que pueden ser preparados utilizando las reacciones descritas anteriormente para la preparación de compuestos **XXX** ó **XXXII**) con los alquil tioles interiores **XL** seguido de una reacción de hidrólisis. Los compuestos **1f**, en los que existe un grupo alquil sulfonilo o un grupo alquil sulfonilo en el anillo aromático, pueden ser preparados por oxidación de los compuestos de sulfanilo **XLI** a los correspondientes sulfóxidos o sulfonas, seguido por una reacción de hidrólisis.

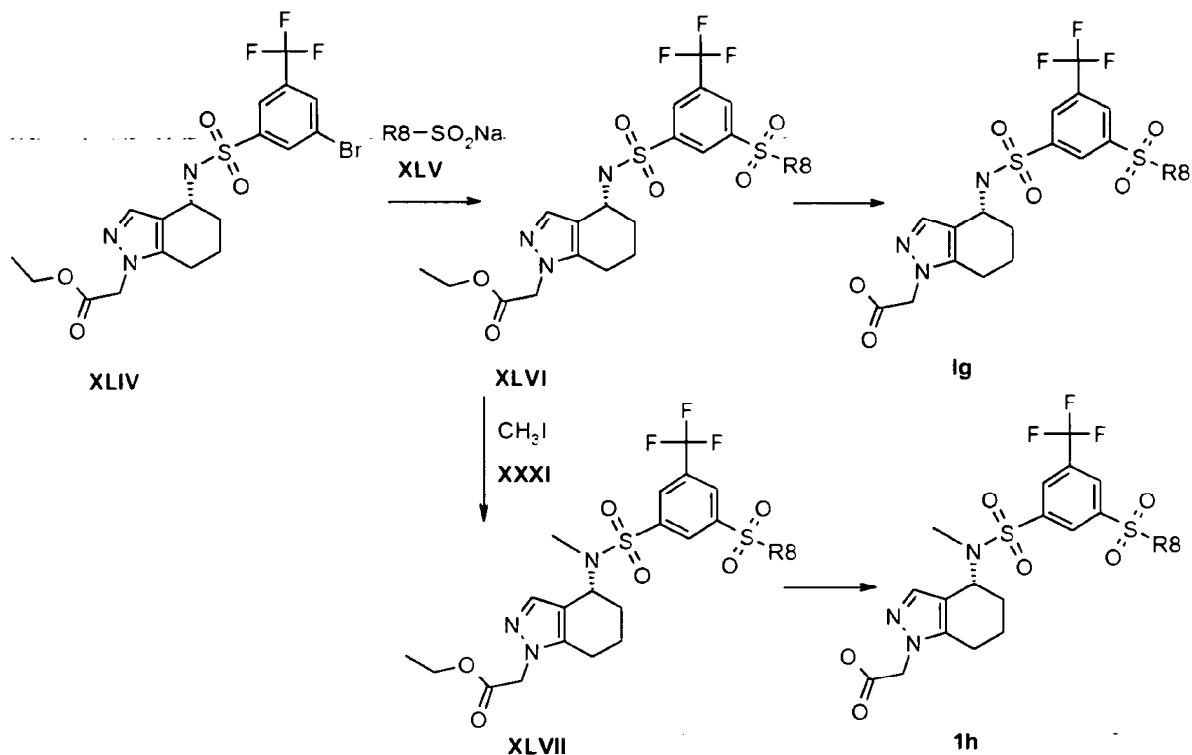
La sustitución nucleofílica de los compuestos fluorosustituídos **XXXIX** con los alquil tioles interiores **XL** para proporcionar los análogos de 3-alkilsulfanilo **XLI** se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido potásico, acetato sódico o trietilamina en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, etanol, agua o mezclas de los mismos a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C durante un tiempo aproximado de 30-60 minutos con irradiación de microondas. De manera alternativa, la reacción puede ser llevada a cabo también sin la utilización de microondas a una temperatura moderadamente elevada durante un periodo de tiempo más largo.

La hidrólisis de compuestos **XLI** proporciona los compuestos de interés de fórmula **1e**. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte, tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

La oxidación de los compuestos de sulfanilo **XLI** a los análogos de sulfonilo o sulfonilo **XLIII** se puede conseguir utilizando un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) (**XLII**) en un disolvente inerte tal como diclorometano o dicloroetano (o una solución acuosa si se utiliza peróxido de hidrógeno) a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas.

La hidrólisis de los compuestos **XLIII** proporciona los compuestos de interés de fórmula **1f**. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 8



De manera alternativa, se pueden preparar los compuestos **1g** y **1h**, de acuerdo con el esquema 8.

El compuesto **1g** se puede obtener mediante sustitución de los compuestos 3-bromo **XLIV** con sales sódicas de ácido sulfínico disponibles comercialmente (**XLV**), seguido por hidrólisis con catalizador base. Los compuestos N-metilo **1h** pueden ser obtenidos por metilación de los intermediarios **XLVI**, seguido de una reacción de hidrólisis.

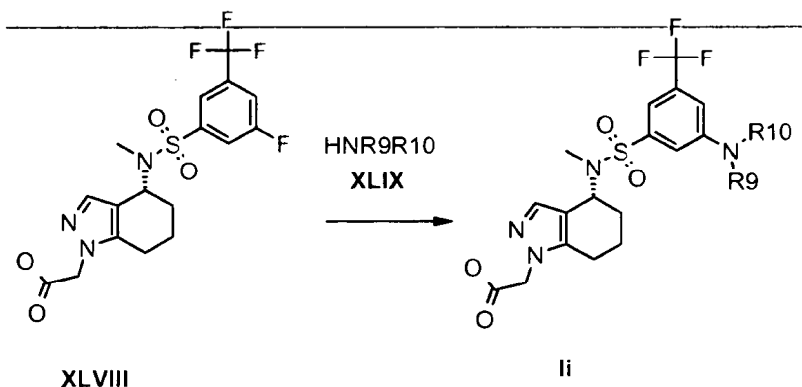
En este proceso, los compuestos intermediarios de sulfonilo **XLVI** se pueden formar a través de una reacción del derivado de bromo **XLIV** con catalizador de yoduro de cobre (I) con sales sódicas de ácido metansulfónico (**XLV**). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de catalizadores de yoduro de cobre (I) y sal sódica L-prolina en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida, 1 metilpirrolidina o 1,4-dioxano a una temperatura de 150°C durante 30 minutos con radiación de microondas (Zhu, W. y otros, J. Org. Chem. 70 (2005) 2696).

La hidrólisis de los compuestos **XLVI** proporciona los compuestos de interés de fórmula **Ig**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahydrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

La N-metilación de compuestos **XLVI** para producir los derivados **XLVII** se puede conseguir tratando compuestos **XLVI** con yoduro de metilo (**XXXI**) en presencia de una base débil tal como carbonato potásico o carbonato sódico en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahydrofurano a 65°C durante 5 horas.

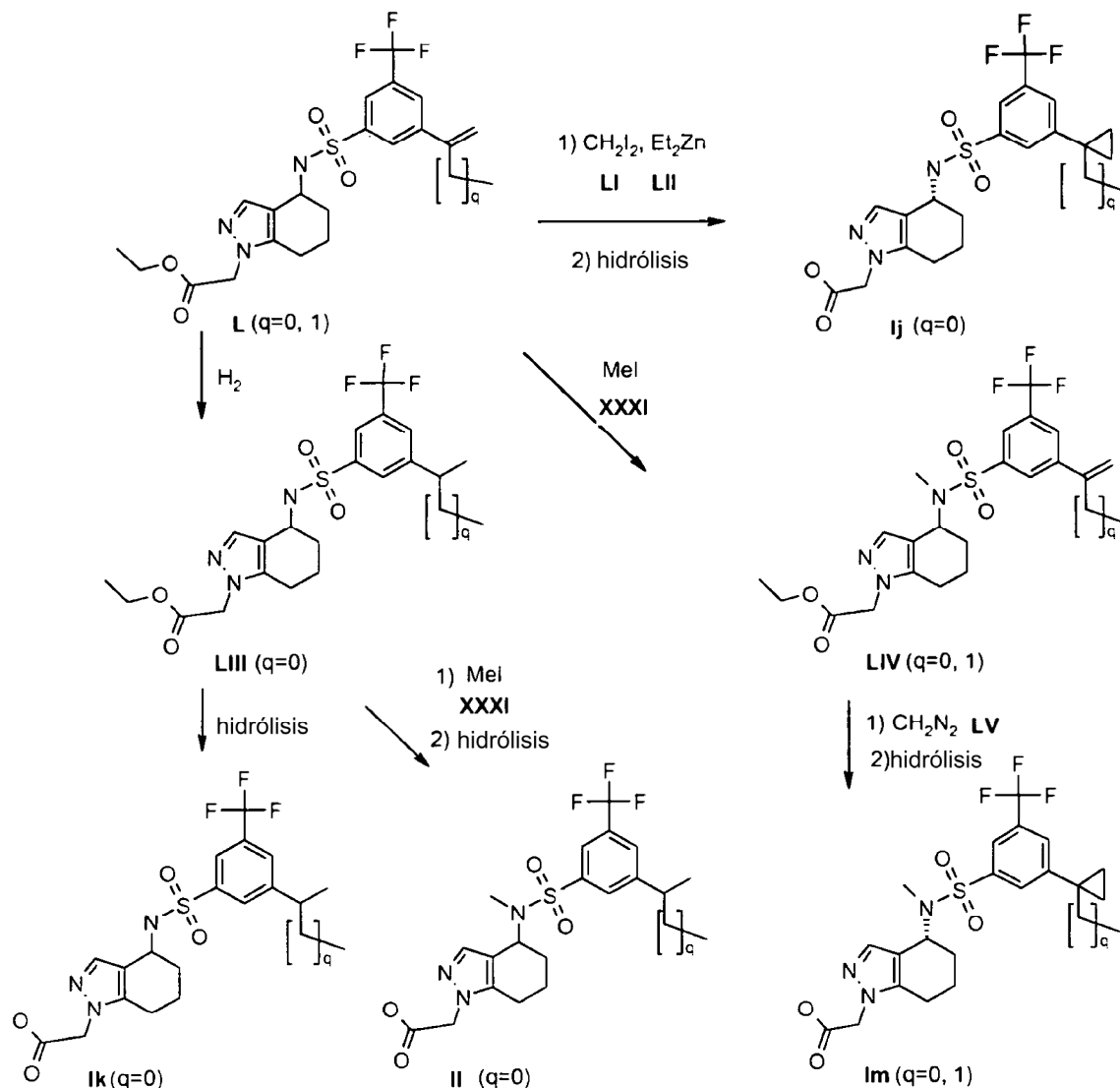
La hidrólisis de compuestos **XLVII** proporciona los compuestos de interés de fórmula **Ih**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, o tetrahydrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 9



Los compuestos de estructura **II**, que tienen un grupo amino en el anillo aromático pueden ser preparados, de acuerdo con el esquema 9, por sustitución nucleofílica del derivado fluoro-sustituido **XLVIII** con aminas primarias o secundarias **XLIX**. La reacción puede ser fácilmente llevada a cabo en un disolvente polar tal como dimetil sulfóxido o N,N-dimetilformamida, a una temperatura elevada entre 150 y 180°C durante 50-60 minutos con radiación de microondas.

Esquema 10



La preparación de compuestos **Ij-Im** se ha mostrado en el esquema 10. Empezando con los compuestos **L**, que se pueden obtener tal como se describe en el esquema 6, se pueden formar los derivados de ciclopropilo **Ij** tratando las olefinas **L** con diyoduro de metileno (**LI**) y dietilzinc (**LII**), seguido por una reacción de hidrólisis. La hidrogenación de compuestos **LIII** con yoduro de metilo **XXXI**, seguido de hidrólisis proporciona compuestos **Ik**. La N-metilación de las olefinas **L** genera los intermediarios **LIV**. Los derivados de ciclopropilo **Im** pueden ser obtenidos tratando los intermediarios **LIV** con diazometano (**VI**), seguido por una reacción de hidrólisis éster.

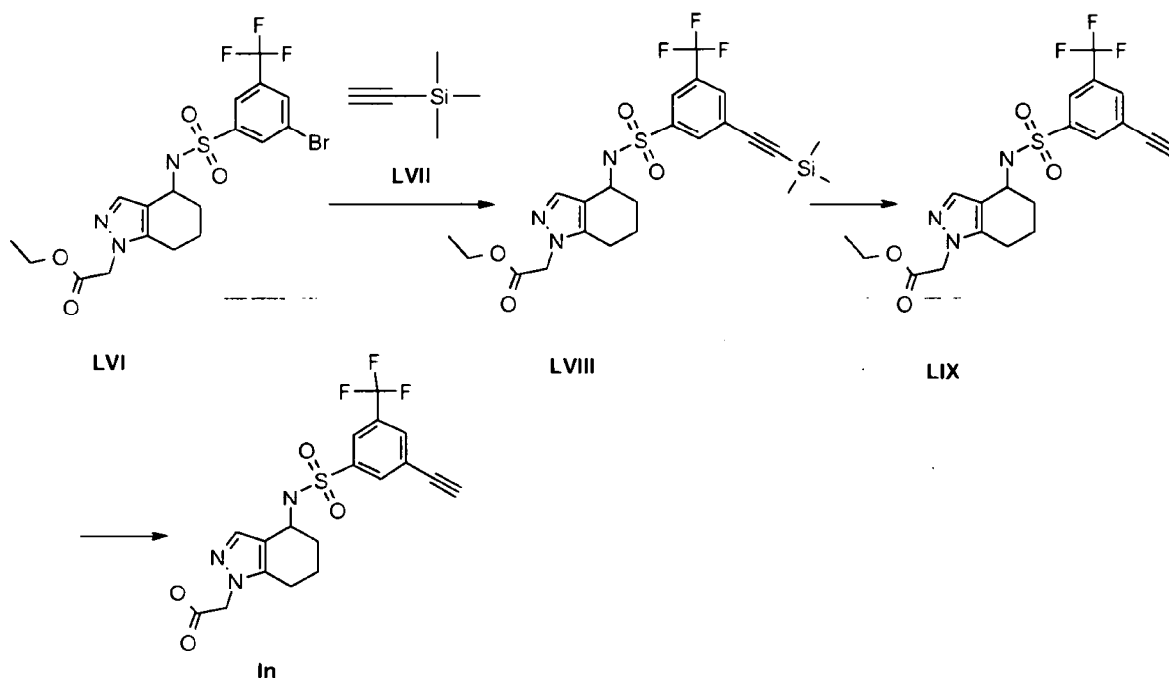
La formación de anillo ciclopropilo se puede conseguir tratando las olefinas **L** con diyoduro de metileno (**LI**) y dietilzinc (**LII**) en un disolvente inerte tal como tolueno, tetrahidrofurano o cloruro de metileno a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente durante varias horas (Referencia: Lacasse, M. C. y otros, J. Arm. Chem. Soc. 127 (2005) 12440). Los compuestos finales **Ij** se pueden obtener por hidrólisis con catalizador base en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

La conversión de las olefinas **L** a los correspondientes intermediarios saturados **LII** mediante hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de paladio al 10% sobre carbono a una presión de 30 psi de hidrógeno en un disolvente tal como etanol, acetato de etilo o metanol a temperatura ambiente durante varias horas. Los compuestos finales **Ik** se pueden obtener por hidrólisis con catalizador base en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

La N-metilación del compuesto **LIII** con yoduro de metilo (**XXXI**) se puede conseguir en presencia de una base débil tal como carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como N, N-dimetilformamida, acetonitrilo, o tetrahidrofurano a 65°C durante varias horas. Los compuestos finales **II** se pueden obtener por hidrólisis con catalizador base en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

De la misma manera, los compuestos N-metil **LIV** se pueden obtener a partir de compuestos **L** utilizando yoduro de metilo (**XXXI**) en presencia de una base débil tal como carbonato potásico, o carbonato sódico en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano a 65°C durante 5 horas. La transformación de compuestos con doble enlace **LIV** en los derivados correspondientes de anillo de ciclopropilo puede realizarse tratando el compuesto **LIV** con diazometano (**LV**) en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, paladio (II) acetilacetona o dicloruro de paladio bis (benzonitrilo) en un disolvente tal como diclorometano, dietiléter, tetrahidrofurano o la mezcla de los mismos a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Staas, D. D. y otros, Bioorg. Med. Chem. 14 (2006) 6900). La hidrólisis adicional del compuesto ciclopropilo preparado proporciona los compuestos finales **Im**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 11



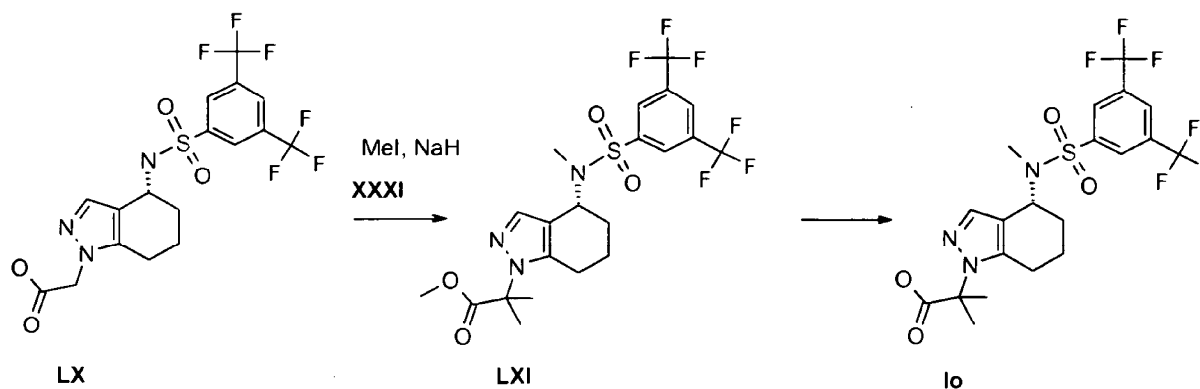
La síntesis del derivado de acetileno de estructura **In** se ha mostrado en el esquema 11. La formación del compuesto **In** se puede conseguir mediante una reacción de acoplamiento Sonogashira entre el derivado de bromo **LVI** y trimetilsililacetileno (**LVII**), seguido de una eliminación de fluoruro potásico mediada por trimetilsilililo y subsiguiente hidrólisis éster.

En la primera etapa de esta secuencia, el intermediario **LVIII** se puede generar por una reacción de acoplamiento entre un compuesto bromuro de arilo **LVI** y trimetilsililacetileno (**LVII**) en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) o bis(trifenilfosfina) paladio (II) cloruro, y un catalizador de cobre (I) tal como yoduro de cobre (I). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o tolueno a 80°C durante aproximadamente 20 minutos con radiación de microondas (Baldwin, K. P. y otros, Synlett 11 (1993) 853).

La eliminación del grupo de trimetilsilililo del compuesto **LVIII** para proporcionar el terminal acetileno **LIX** puede ser convenientemente conseguido utilizando fluoruro potásico o fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado tal como agua, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, metanol o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas. De manera alternativa, se puede utilizar una base tal como carbonato potásico o hidróxido potásico para la eliminación del grupo trimetilsilililo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos a temperatura ambiente durante varias horas.

La hidrólisis del compuesto **LIX** proporciona el compuesto de interés de fórmula **Io**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 12

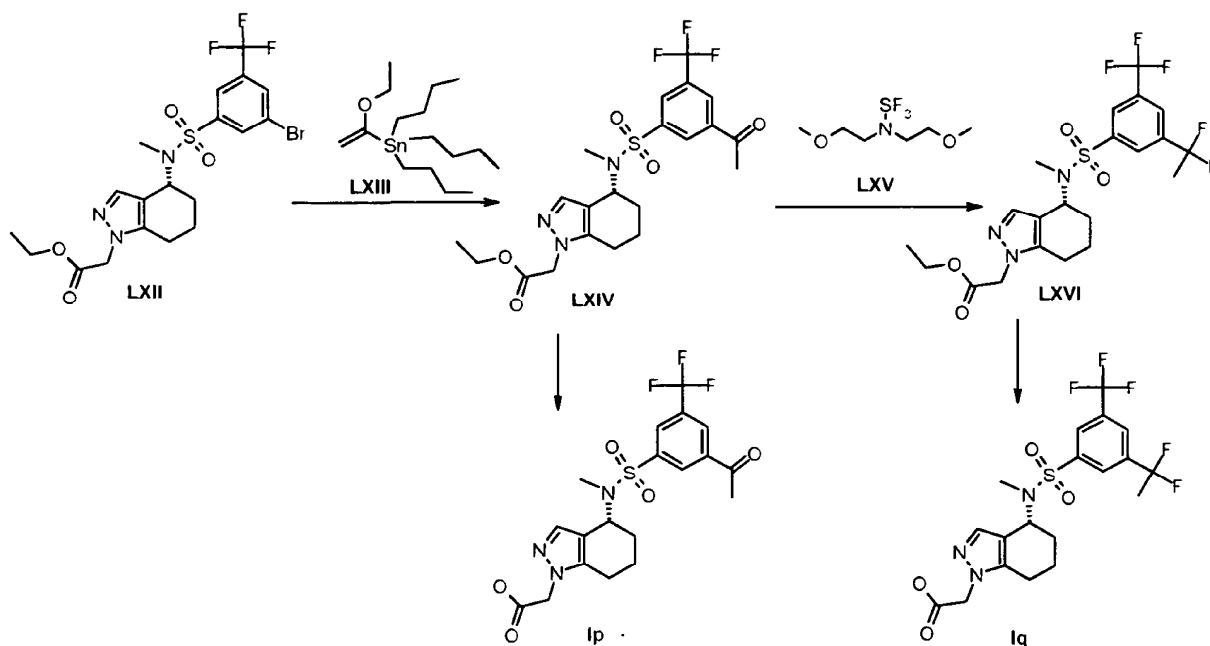


El compuesto **Io** puede prepararse de acuerdo con el esquema 12. El intermediario **LXI** está formado por metilación del compuesto **LX** en condiciones fuertemente básicas. La hidrólisis adicional del éster **LXI** proporciona los compuestos **Io**.

La conversión del compuesto **LX** a su derivado peralquilado **LXI** se puede conseguir con yoduro de metilo (**XXXI**) en presencia de una cantidad en exceso de una base fuerte tal como hidruro sódico en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano durante varias horas.

La hidrólisis del compuesto **LXI** proporciona el compuesto de interés de fórmula **Io**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 13



Los compuestos **Ip** y **Iq** se pueden conseguir de acuerdo con el esquema 13. El compuesto de interés **Ip** puede conseguirse mediante acoplamiento de Stille entre el derivado de bromo **LXII** y el derivado apropiado vinil-estannato, seguido por una reacción de hidrólisis éster. La conversión de la cetona **LXIV** en el correspondiente *gem*-difluoruro **LXVI** se puede conseguir con fuentes de fluoración nucleofílicas. La hidrólisis del éster **LXVI** proporciona el compuesto **Iq**.

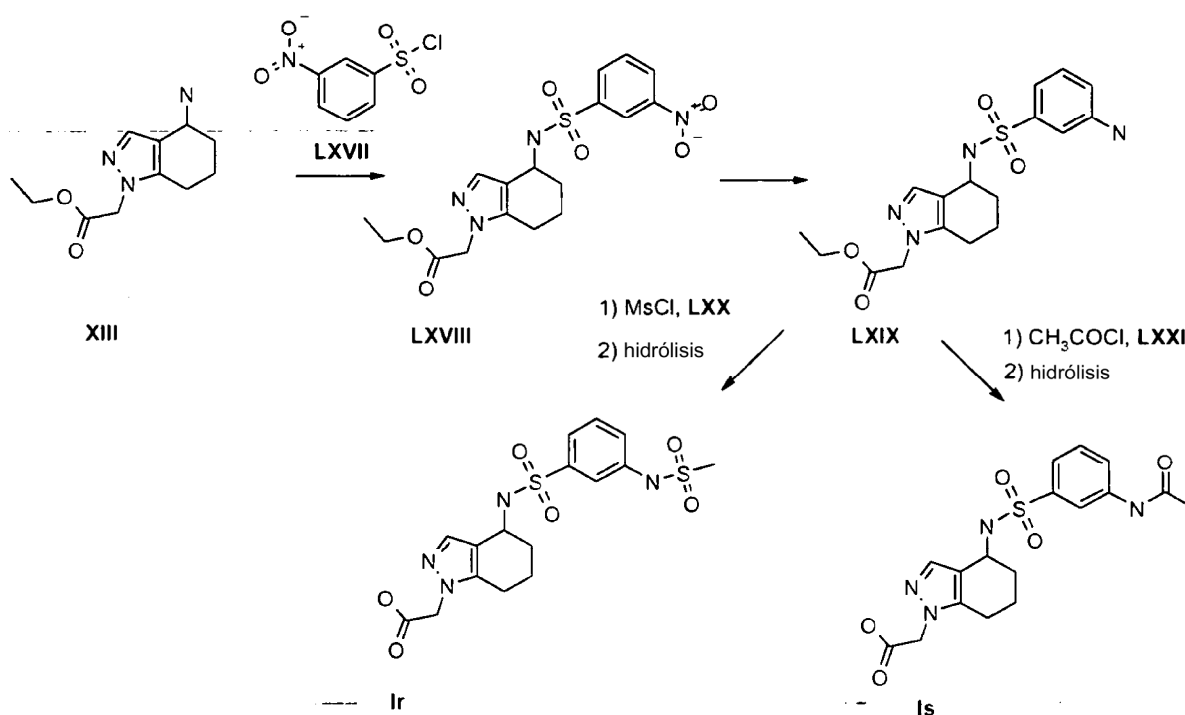
La cetona **LXIV** se puede conseguir mediante una reacción de acoplamiento de Stille del correspondiente derivado de bromo **LXII** con el correspondiente derivado de vinil-estannato tal como tributil(1-etoxialquénil) estaño, y luego hidrólisis ácida con ácido clorhídrico a temperatura ambiente a 70°C durante 30 minutos a 18 horas en agua o una mezcla de agua y tetrahidrofurano. El acoplamiento de Stille se puede realizar en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, dioxano, acetonitrilo o una mezcla de los mismos a una temperatura entre 80 y 150°C durante 1 a 18 horas en atmósfera de argón. De manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) y el ligando trifenilarsina (Ph_3As).

La hidrólisis del compuesto **LXIV** proporciona el compuesto de interés de fórmula **Ip**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

La transformación de la cetona **LXIV** en el *gem*-difluoruro **LXVI** se puede llevar a cabo por fuentes de fluoración nucleofílicas tal como trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST), trifluoruro de Bis(2-metoxietil)aminosulfuro, ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$) (reactivo de oxo-fluor), α,α -difluoroaminas o N,N-dietil- α,α -difluor-(*m*-metilbencil)amina (DFMBA) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, diclorometano o mezclas de los mismos a una temperatura entre temperatura ambiente y 180°C durante varias horas (referencia: Lal, G. S. y otros, J. Org. Chem. 64 (1999) 7048).

La hidrólisis del compuesto **LXVI** proporciona el compuesto de interés de fórmula **Iq**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 14



Los compuestos **Ir** y **Is** pueden ser sintetizados tal como se ha mostrado en el esquema 14. El intermediario de anilina **LXIX** puede ser generado tratando el compuesto **XIII** con cloruro de 3-nitrobenzensulfonilo (**LXVII**), seguido por reducción del grupo nitro al grupo correspondiente amina. La sulfonilación de la anilina **LXIX**, seguido por hidrólisis del éster produce el compuesto de interés **Ir**. De manera alternativa, la acetilación del compuesto **LXIX**, seguido por hidrólisis proporciona el compuesto de interés **Is**.

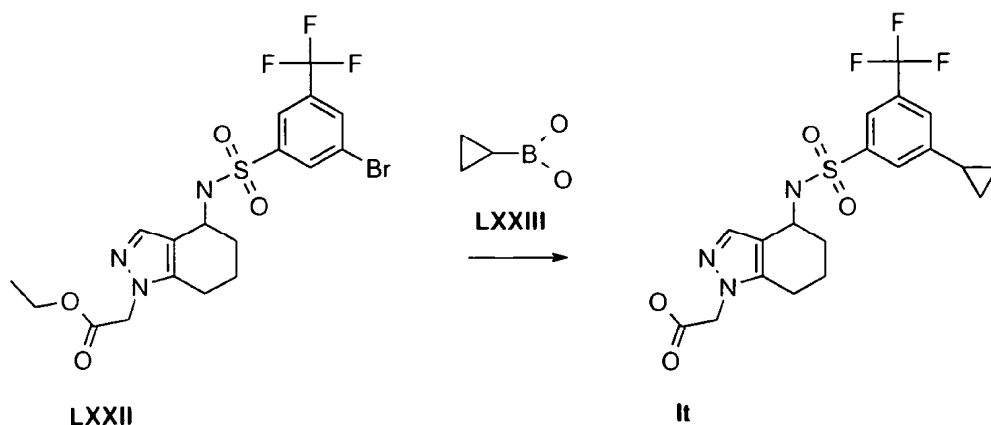
La sulfonilación del compuesto de amina **XIII** con cloruro de 3-nitrobenzensulfonilo (**LXVII**) para proporcionar la sulfonamida **LXVIII** se puede conseguir fácilmente utilizando métodos bien conocidos por los técnicos en la materia. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o dimetilpiridin-4-il-amina, en un disolvente inerte adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante 16 horas.

La reducción del compuesto nitro **LXXVIII** al correspondiente derivado de amina **LXIX** se puede realizar utilizando métodos bien conocidos por los técnicos en la materia. Por ejemplo, se puede utilizar reducción por zinc. La reacción se ha llevado a cabo de manera típica en condiciones ácidas utilizando ácido acético, ácido clorhídrico o cloruro amónico en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado durante varias horas.

Siguiendo el mismo procedimiento que la etapa 1 de esta secuencia, la sulfonilación del compuesto de amina **LXIX** con cloruro de metansulfonilo (**LXX**) proporciona la metil sulfonamida correspondiente. La hidrólisis de esta sulfonamida conduce al compuesto final de interés **Ir**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

De la misma manera, la acetilación del compuesto de amina **LXIX** con cloruro de acetilo (**LXXI**) se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o dimetil-piridin-4-il-amina en presencia de un disolvente inerte tal como diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante 16 horas. La hidrólisis adicional del compuesto acetilado indicado produce el compuesto de interés **Is**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

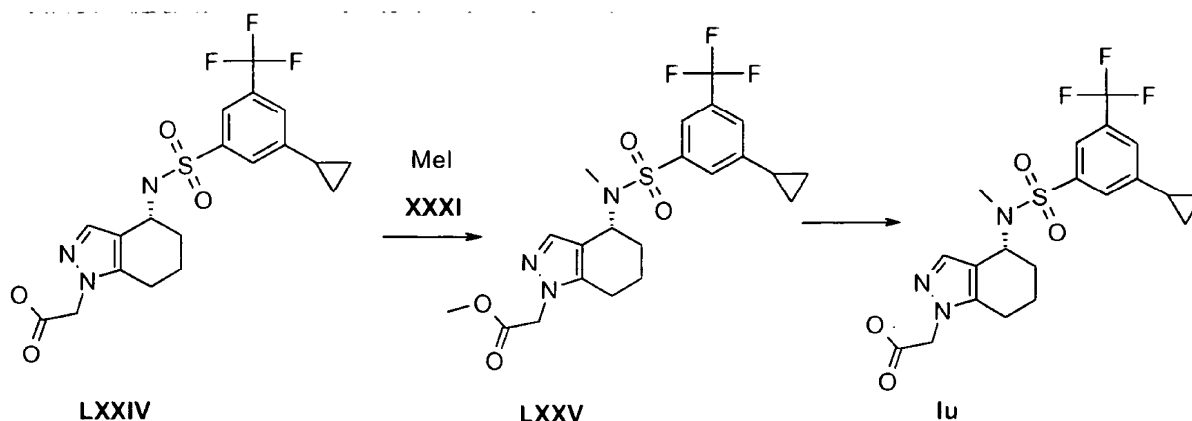
Esquema 15



El compuesto de interés **It** puede ser generado directamente a partir del compuesto **LXXII** tal como se muestra en el esquema 15. Este proceso es similar al indicado en el esquema 6, excepto que en este caso el ácido como producto es generado directamente a partir de la reacción de acoplamiento de Suzuki. La reacción de acoplamiento entre el compuesto de bromo **LXXII** y ácido ciclopropilborónico (**LXXIII**) en presencia de agua produce el compuesto **It**.

La reacción de ácido ciclopropilborónico (**LXXIII**) con el compuesto **LXXII** (que puede prepararse de acuerdo con el esquema 4) para proporcionar el compuesto **It** se puede llevar a cabo fácilmente en condiciones de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) o tetraquis (trifenilfosfino) paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), con un ligando de fosfino (tal como trifenilfosfino o triciclohexilfosfino) y una base tal como tert-butoxido potásico, fosfato potásico, carbonato sódico o hidróxido sódico, en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, tolueno, etanol, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 130 y 180°C durante un tiempo de 15 a 30 minutos con radiación de microondas. De manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo sin utilización de microondas a una temperatura más baja, tal como 130°C durante un periodo de tiempo de reacción más largo (Referencia: Wallace, D. J. y otros, Tetrahedron Lett. 43 (2002) 6987).

Esquema 16



El compuesto de interés **1u** puede ser preparado de acuerdo con el esquema 16. En esta secuencia, la formación del derivado de N-metilación es diferente de la del esquema 4 solamente por el hecho de que el material inicial es un ácido en lugar de un éster. La N-metilación de **LXXIV** con yoduro de metilo (**XXXI**), proporciona el correspondiente metiléster N-metilado **LXXV**. La hidrólisis de **LXXV** produce el compuesto **1u**.

La N-metilación del compuesto ácido **LXXIV** para producir el metiléster N-metilado **LXXV** se puede conseguir tratando **LXXIV** con yoduro de metilo (**XXXI**) en presencia de una base débil tal como carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, a 65°C durante varias horas.

La hidrólisis del éster **LXXV** proporciona el compuesto de interés **1u**. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

EJEMPLOS

Si bien se describen y se muestran algunas realizaciones a título de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando materiales iniciales apropiados de acuerdo con los métodos descritos de manera general en esta descripción y/o métodos que se encuentran a disposición de los técnicos ordinarios en la materia.

Materiales e instrumentación en general

Los intermediarios y compuestos finales se purificaron por cromatografía flash y/o HPLC preparativa (cromatografía líquida de alto rendimiento). La cromatografía flash fue llevada a cabo utilizando (1) sistema Biotage SP1™ y el módulo Quad 12/25 Cartridge (de Biotage AB) o (2) el instrumento de cromatografía de ISCO CombiFlash® (de Teledyne Isco, Inc.); si no se indica de otro modo. La marca del gel de sílice y el tamaño de los poros utilizados fueron: (1) KP-SIL™ 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 micras (de Biotage AB), (2) gel de sílice registro CAS N°: 63231-67-4, tamaño de las partículas: 47-60 micras o (3) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, tamaño de poro: malla 200-300 o malla 300-400. Se llevó a cabo HPLC preparativa en una columna de fase inversa utilizando una columna XBridge™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ de 30 x 100 mm) (de Waters Corporation) o una columna SunFire™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm) (de Waters Corporation).

Se llevó a cabo espectrometría de masas (MS) utilizando un aparato Waters® Alliance® 2795-ZQ™ 2000 (de Waters Corporation). Los datos del espectro de masas solamente indican en general los iones de procedencia si no se indica de otro modo. Se facilitan datos MS para un intermediario específico o compuesto en el caso en que se indica.

Se llevó a cabo espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) utilizando un espectrómetro Bruker Avance™ 400 MHz Digital NMR (para el espectro ¹H NMR captado a 400 MHz) (de Bruker BioSpin AG Ltd.). Los datos NMR son facilitados para un intermediario o compuesto particular que se indique.

Las reacciones ayudadas por microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator™ Sixty (o sus modelos anteriores) (de Biotage AB).

La separación quiral fue llevada a cabo por HPLC preparativa. La HPLC preparativa fue llevada a cabo utilizando un aparato Agilent 1200 HPLC con una columna Chiral pak® IA (5 µm, 20 x 250 mm) y una columna Chiral pak® AS-H (5 µm, 20 x 250 mm), ambas de Daicel Chiral Technologies (China) co., Ltd.

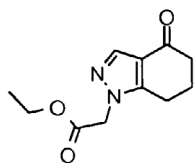
Todas las reacciones que comportan reactivos sensibles al aire fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte. Los reactivos fueron utilizados tal como se recibieron de los suministradores comerciales a menos que se indique lo contrario.

PARTE I: PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS PREFERIDOS

Preparación de etil éster del ácido ((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIa) y metil éster del ácido ((S)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIb)

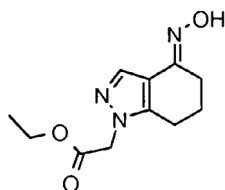


Etil éster del ácido (4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (VII)

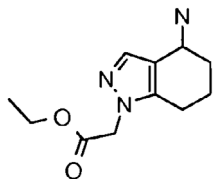


Se le añadió hidrocloreto de etil hidrazinoacetato (70 g, 452 mmol) a una solución de ciclohexano-1,3-diona (50,7 g, 452 mmol) en N,N-dimetilformamida (700 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de añadir dimetoximetil-dimetil-amina (53,9 g, 452 mmol). La mezcla de reacción fue dividida en 50 viales, los cuales fueron calentados en un microondas a 190°C durante 2 minutos. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción combinada fue concentrada *en vacío* para retirar la mayor parte de N,N-dimetilformamida. Se añadió agua (200 mL) y la mezcla de color marrón oscuro resultante fue extraída con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera (600 mL), secadas sobre sulfato sódico y concentradas *en vacío* para conseguir un aceite marrón que fue colocado en un frigorífico durante toda la noche. El precipitado amarillo resultante fue filtrado y lavado con éter de petróleo para proporcionar etil éster del ácido (4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético (79 g, 79%) como cristales amarillos. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,26 (m, 2 H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,51 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,20 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS calculado para C₁₁H₁₄N₂O₃ 222, observado (ESI⁺) (M+H)⁺ 223.

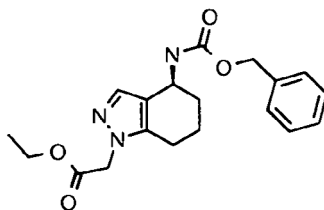
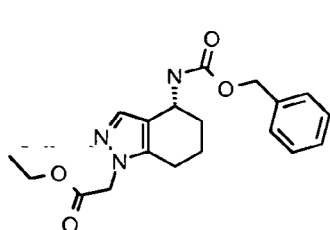
Etil éster del ácido (4-hidroxiimino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IX)



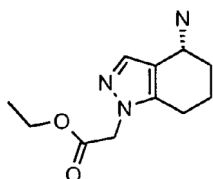
Se añadió una sal de cloruro de hidroxilamina (74 mg, 1,05 mmol) a una solución agitada de etil éster del ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (222 mg, 1,0 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de amoníaco concentrado y cloruro de amoníaco saturado (10 mL, 1:5, v/v) a la mezcla de reacción. La solución resultante fue extraída con acetato de etilo (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *en vacío* para proporcionar etil éster del ácido 4-hidroxiimino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (203 mg, 85%) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El sólido blanco anterior contenía un par de isómeros en una proporción de 10 a 1, tal como se determinó por ¹H NMR. Para el isómero principal, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,26 (m, 2 H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,58 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,10 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₅N₃O₃ 237, observado. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 238.

Etil éster del ácido (4-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XIII)

- 5 Se añadió cloruro de titanio (III) (0,99 mL, 20% peso en agua, 1,68 mmol) gota a gota a una solución de etil éster del ácido (4-hidroxiimino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (132 mg, 0,59 mmol), cianoborohidruro sódico (110 mg, 1,76 mmol) y acetato de amoníaco (0,5 g, 7,2 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de argón. A la mezcla anterior se le añadió agua (10 mL) y una solución de amoníaco concentrado y cloruro de amoníaco saturado (10 mL, 1:5, v/v). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite® (un filtro de diatomita de World Minerals Inc.) y se lavó con diclorometano (30 mL). La capa acuosa separada se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *en vacío* para conseguir etil éster del ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (131 mg, 99%) en forma de un aceite viscoso marrón claro. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7,76 (s, 1 H), 5,34 (s, 2H), 4,60 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 2,70 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 1,98 (m, 3 H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₇N₃O₂ 223, observado. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 224.

Etil éster del ácido ((R)-4-benziloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XVa) y etil éster del ácido ((S)-4-benziloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XVb)

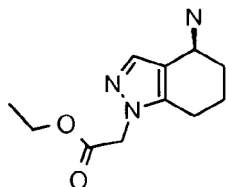
- 20 Se añadió cloroformato de bencilo (58 μL, 0,40 mmol) a una solución de etil éster del ácido (4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (60 mg, 0,27 mmol) a 0°C en 5% de carbonato sódico (0,57 mL) y 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción fue dividida entre agua (10 mL) y diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo 50% en hexanos) para conseguir etil éster del ácido 4-benziloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético racémico (94,2 mg, 98,2%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54 (s, 1 H), 7,49-7,35 (m, 4 H), 5,18 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 4,92-4,80 (m, 3 H), 4,23 (dd, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,05-1,88 (m, 4 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₉H₂₃N₃O₄ 357, observado. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 358. La separación quiral (instrumento de Gilson: columna: Daicel CHIRALPAK® AS-H; velocidad de flujo: 15 mL/min; gradiente: 55% hexano en propan-2-ol) proporcionó etil éster del ácido ((R)-4-benziloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (tiempo de retención 7,2 minutos) y etil éster del ácido ((S)-4-benziloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (tiempo de retención 8,7 minutos). La recuperación para ambos isómeros juntos fue del 70%. Se debe observar que la estereoquímica absoluta de la configuración R de los intermediarios y los compuestos de la presente invención fue confirmada además por cristalografía de rayos X de etil éster del ácido (R)-[4-(3-bromo-5-tert-butil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético que fue capaz de cristalizarse.

Etil éster del ácido ((R)-4-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIa)

- 45 Se hidrogenizó una solución de etil éster del ácido ((R)-4-benziloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (357 mg, 1,0 mmol) en etanol en 10% de paladio sobre carbono (40 mg) bajo presión atmosférica a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a continuación mediante un lecho de Celite® (filtro de diatomita). El filtrado fue recogido y concentrado *en vacío* proporcionando etil éster del ácido ((R)-4-

amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (224 mg, 99%) en forma de aceite amarillo claro. MS calculado para $C_{11}H_{17}N_3O_2$ 223, observado. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 224.

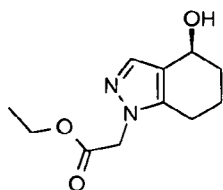
Etil éster del ácido ((S)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIb)



Se hidrogenó una solución de etil éster del ácido ((S)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (357 mg, 1,0 mmol) en etanol sobre 10% Pd/C (40 mg) bajo presión atmosférica a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación mediante un lecho de Celite® (filtro de diatomita). El filtrado se recogió y se concentró en vacío para proporcionar etil éster del ácido ((S)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (224 mg, 99%). MS calculado para $C_{11}H_{17}N_3O_2$ 223, observado. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 224.

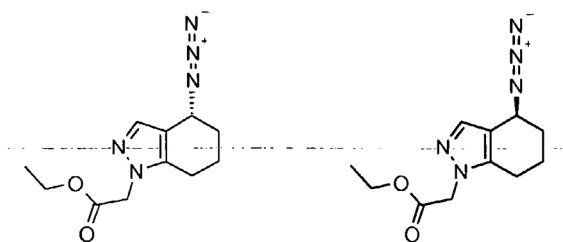
De manera alternativa, pueden sintetizarse etil éster del ácido ((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIa) y etil éster del ácido ((S)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIb), de acuerdo con el esquema 2. A continuación, se describen los procedimientos experimentales detallados.

Etil éster del ácido ((S)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XVIII)



Se añadió cloro-[(1S,2S)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletanediamina] (mesitileno) rutenio (II) (1,86 g, 3,0 mmol) a una solución agitada de etil éster del ácido (4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (16,7 g, 75,0 mmol) en azeótropos de ácido fórmico-trietilamina (fracción molar de trietilamina: 0,2857, 45 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después a 45°C durante 2,5 horas con ventilación ocasional. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1N (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas separadas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (elución en gradiente, 0-4% de metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido ((S)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (14,3 g, 85%) como un sólido blanco con pureza enantiomérica ≥99%, determinada por columna Chiralpak™ IA (condición: gradiente: 50% hexano en etanol, tasa de flujo: 15 ml/min y tiempo de retención: 5,8 min para enantiómero A y 8,1 min para enantiómero B). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,47 (s, 1H), 4,89 (d, 4H), 4,76 (d, 1H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS calculado para $C_{11}H_{16}N_2O_3$ 224, observado. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 225.

Etil éster del ácido ((R)-4-azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XXIa) y etil éster del ácido ((S)-4-azido-4,5,6,7-tetrahidroindazo-1-il)-acético (XXIb)

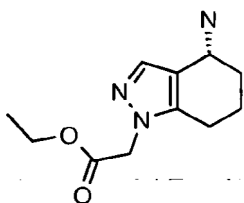


Se cargó un matraz secado al horno con etil éster del ácido ((S)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (14,3 g, 63,8 mmol), difenil éster del ácido fosforácido (DPPA) (15,1 mL, 70,1 mmol) y tolueno anhidro (100 mL). La mezcla fue enfriada a -6°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU) (9,53 mL, 63,8 mmol), manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó por debajo de 10°C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución de cloruro de amonio saturado (50 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (100 mL x 3). Las capas

orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (elución de gradiente, 15-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de dos enantiómeros (10,7 g, 67,4%, la relación de (*R*)-enantiómero a (*S*)-enantiómero fue 8:2 la cual se determinó por HPLC con columna Chiralpak™ IA).

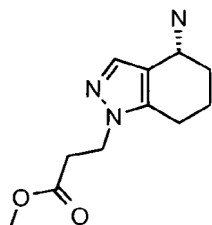
Los dos enantiómeros se separaron por HPLC utilizando una columna Chiralpak™ IA (estado de separación: gradiente: 70% hexano en etanol; tasa de flujo: 15 mL/min; tiempo de retención: 7,4 min para (*R*)-enantiómero y 8,9 min para (*S*)-enantiómero) para proporcionar etil éster del ácido ((*R*)-4-azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (7,1 g, e.e.% $\geq 99\%$) en forma de aceite viscoso. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,51 (s, 1 H), 4,91 (s, 4 H), 4,63 (s, 1 H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 1,97-1,88 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ 249, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 250.

Etil éster del ácido ((*R*)-4-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIa)

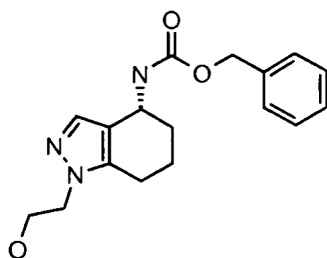


Se hidrogenó una solución de etil éster del ácido ((*R*)-4-azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (1,25 g, 5,0 mmol) en etanol (40 mL) en 10% Pd/C (130 mg) a una presión de 30 psi en una botella Parr de 150 mL a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue filtrada mediante un lecho de Celite® (filtro de diatomita). El filtrado fue recogido y concentrado *en vacío* para proporcionar etil éster del ácido ((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético en forma de un aceite (1,10 g, 98%), el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 223, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 224.

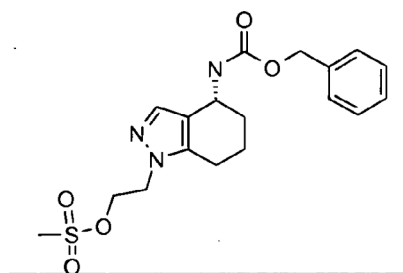
Preparación de metil éster del ácido (*R*)-3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico (III)



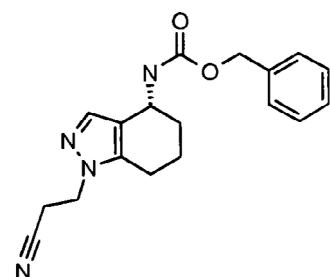
Bencil éster del ácido (*R*)-[1-(2-Hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il]-carbámico (XXIII)



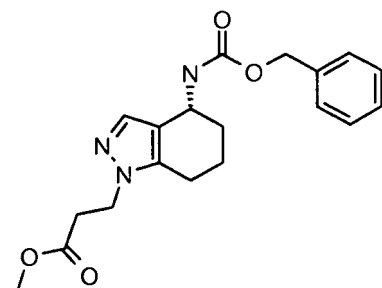
Se añadió borohidruro sódico (1,61 g, 39,5 mmol) a una solución de etil éster del ácido ((*R*)-4-benciloxycarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (2,00 g, 5,60 mmol) en metanol (150 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 7 con ácido clorhídrico 5N, y a continuación se concentró para eliminar el metanol. La mezcla resultante fue extraída con diclorometano (20 mL). Después de filtrar cualquier material insoluble de la capa orgánica, el filtrado se concentró *en vacío* proporcionando bencil éster del ácido (*R*)-[1-(2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il]-carbámico (1,68 g, 95%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 315, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 316.

Etil éster del ácido 2-((R)-4-benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-metansulfónico (XXV)

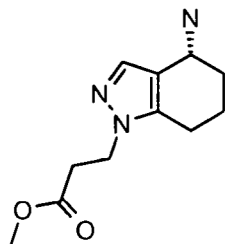
- 5 Se añadió cloruro de metansulfonilo (1,40 mL, 18 mmol) a una solución de bencil éster del ácido (R)-[1-(2-hidroxi-
etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il]-carbámico (755 mg, 2,40 mmol) y piridina (1,45 mL, 18,0 mmol) en
diclorometano gota a gota a 0°C. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 6 horas. La
mezcla resultante fue vertida en hielo (10 g). La capa orgánica fue separada a continuación y lavada con ácido
clorhídrico 0,1 N y bicarbonato sódico saturado, secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada *en vacío*. El
10 residuo se purificó por cromatografía de columna (10% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del
ácido 2-((R)-4-benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-metansulfónico (880 mg, 90%) en forma de un
sólido blanco. MS calculado para C₁₈H₂₃N₃O₅S 393, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 394.

Bencil éster del ácido (R)-[1-(2-ciano-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il]-carbámico (XXVII)

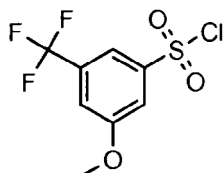
- 15 Se añadió cianuro sódico (540 mg, 10,8 mmol) a una solución de etil éster del ácido 2-((R)-4-benciloxicarbonilamino-
4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-metansulfónico (850 mg, 2,16 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL). La mezcla se agitó a
20 55°C durante 4 horas. Después de enfriarse, se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa fue extraída con acetato
de etilo (20mL x 4). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y a continuación
concentradas *en vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de columna flash (10% metanol en
diclorometano) para proporcionar bencil éster del ácido (R)-[1-(2-ciano-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il]-
carbámico (600 mg, 85%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para C₁₈H₂₀N₄O₂ 324, observado (ESI⁺)
25 [(M+H)⁺] 325.

Metil éster del ácido (R)-3-(4-benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico (XXVIII)

- 30 Se agitó una solución de bencil éster del ácido (R)-[1-(2-ciano-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il]-carbámico (700
mg, 1,96 mmol) en 2M de solución de cloruro de hidrógeno en metanol (60 mL) a temperatura ambiente durante 32
horas. Después de completarse la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7,5-8 con bicarbonato sódico
sólido, y a continuación se eliminó el disolvente *en vacío*. Se añadió diclorometano al residuo. La filtración y
35 concentración proporcionaron metil éster del ácido (R)-3-(4-benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-
propiónico (770 mg, 99%) en forma de sólido amarillo. MS calculado para C₁₉H₂₃N₃O₄ 357, observado (ESI⁺)
[(M+H)⁺] 358.

Metil éster del ácido (R)-3-(4-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico (III)

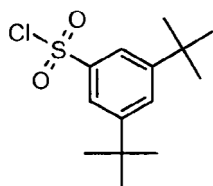
- 5 Se hidrogenizó una solución de metil éster del ácido (R)-3-(4-benciloxycarbonil-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico (150 mg, 0,42 mmol) en metanol en 10% paladio sobre carbono (30 mg) bajo presión atmosférica a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado *en vacío* proporcionando metil éster del ácido (R)-3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico (93 mg, 99%) en forma de aceite amarillo, MS calculado para C₁₁H₁₇N₃O₂ 223, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 224.

Preparación de cloruro de 3-metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilo

- 15 Se mezcló 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilamina (10 g, 54 mmol) con ácido trifluoroacético (100 mL) en un matraz de 250 mL. Después de enfriarse a 0°C, se añadió lentamente a la mezcla ácido clorhídrico concentrado (10 mL), y a continuación se añadió una solución de nitrito sódico (4,7 g, 68 mmol) en agua (5 mL) gota a gota pasados 20 min a 0°C. La mezcla se agitó durante otros 10 minutos después de la adición y a continuación se vertió en una mezcla agitada de ácido acético (120 mL), ácido sulfuroso (0,94 N solución acuosa de dióxido de sulfuro, 120 mL), cloruro de cobre (II) (9,2 g) y cloruro de cobre (I) (100 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas, y a continuación se añadió agua (200 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas mediante un embudo de vidrio y concentradas *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar cloruro de 3-metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonil (3,9 g, 26,4%) en forma de un sólido blanco (referencia: Cherney, R.J. y otros, J. Med. Chem. 46 (2003) 1811). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (s, 1 H); 7,70 (s, 1 H); 7,50 (s, 1 H); 4,00 (s, 3 H).

Los siguientes ejemplos fueron preparados de forma análoga a como se ha descrito para cloruro de 3-metoxi-5-trifluorometilbencensulfonil empezando a partir de aminas fenil sustituidas disponibles comercialmente.

Amina de inicio	Cloruro de sulfonilo	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm
4-fluoro-3-trifluorometil-fenilamina	Cloruro de 4-fluoro-3-trifluorometil-bencenosulfonilo	8,35-8,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,29-8,33 (m, 1H); 7,50-7,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H)
3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina	Cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilo	8,15 (s, 1H); 7,97-7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,74-7,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H)
4-metoxi-3-trifluorometil-fenilamina	Cloruro de 4-metoxi-3-trifluorometil-bencenosulfonilo	8,26 (s, 1H); 8,22-8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,21-7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H)

Preparación de cloruro de 3,5-di-tert-butil-bencensulfonilo

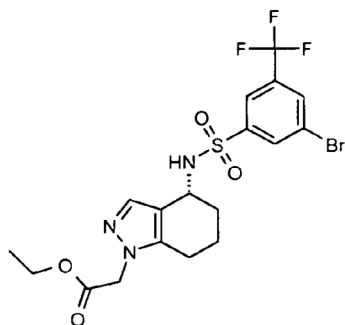
Se añadió ácido clorosulfónico (4 mL) a 1,3,5-tri-tert-butil-benceno (1,5 g, 6,1 mmol) que fue enfriado a 0°C después de agitación a 0°C durante 30 minutos, la mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 1 hora. A continuación, la mezcla fue vertida en agua helada (50 mL) y extraída con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico y concentradas *en vacío*. El residuo se purificó por

cromatografía de columna (elución de gradiente: 0-20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar cloruro de 3,5-di-*tert*-butil-bencensulfonil (880 mg, 50%) en forma de sólido amarillo (referencia: Guthrie, R. D. y otros Aust. J. Chem. 40 (1987) 2133).

5 PARTE II: PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

EJEMPLO 1-1

10 Etil éster del ácido [(R)-4-(3-Bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

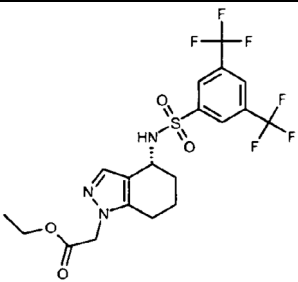
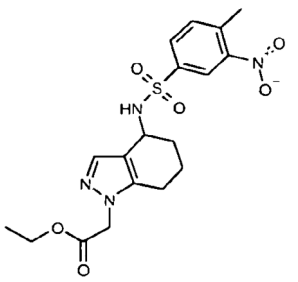
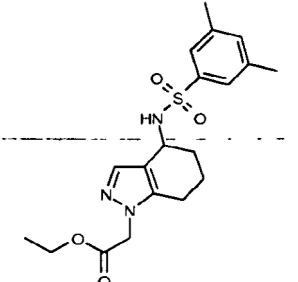
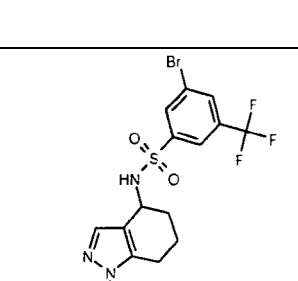
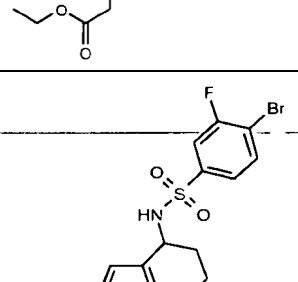


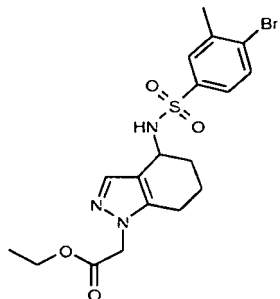
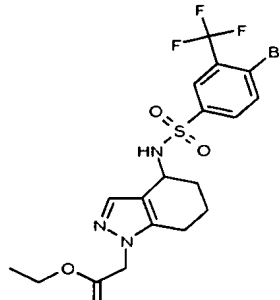
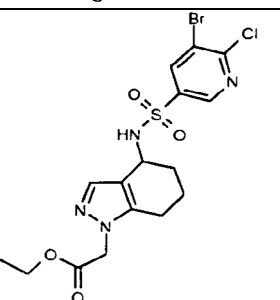
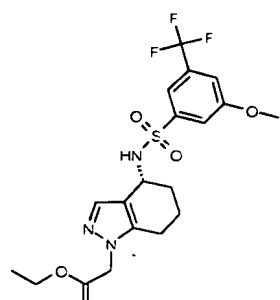
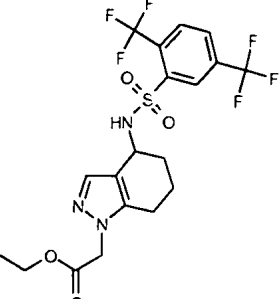
15 Se añadió una solución de dimetil-piridin-4-ilamina (489 mg, 4.0 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL) a una solución de etil éster del ácido ((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (446 mg, 2.0 mmol) y cloruro de 3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilo (970 mg, 3.0 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL) gota a gota. Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla fue concentrada. El residuo se purificó por cromatografía de columna (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [(R)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (750 mg, 63,6%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para C₁₈H₁₉BrF₃N₃O₄S 509, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 510.

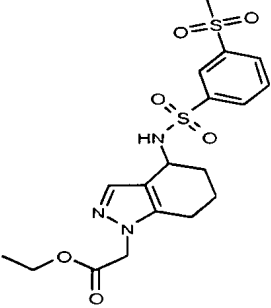
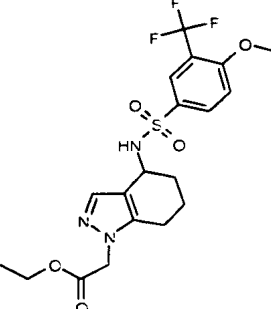
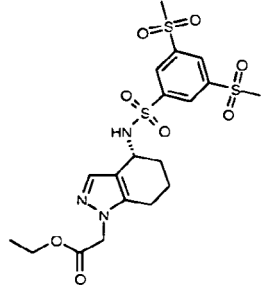
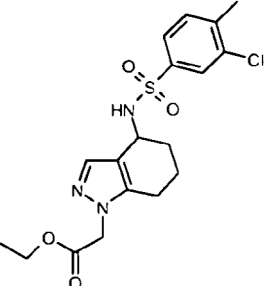
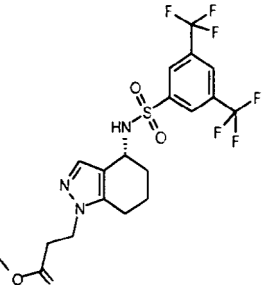
EJEMPLOS 1-2 a 1-21

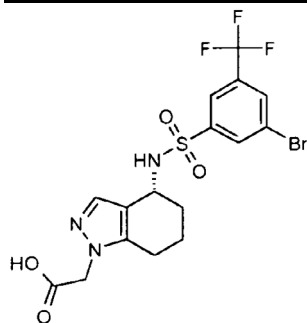
25 Los siguientes ejemplos 1-2 a 1-18 fueron preparados de forma análoga, tal como se describe en el ejemplo 1-1, utilizando etil éster del ácido (4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético o su forma R, metil éster del ácido 3-(4-benciloxicarbonil-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico o su forma R, y los apropiados cloruros sulfonil bencenos comercialmente disponibles.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI+, M+H)	Estructura
1-2	etil éster del ácido [4-(3,5-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	432	
1-3	etil éster del ácido [4-(2,4-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	432	

1-4	etil éster del ácido [(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	500	
1-5	etil éster del ácido [4-(4-Metil-3-nitrobencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	423	
1-6	etil éster del ácido [4-(3,5-Dimetilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	392	
1-7	etil éster del ácido [4-(3-Bromo-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	510	
1-8	etil éster del ácido [4-(4-Bromo-3-fluorobencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	432	

1-9	etil éster del ácido [4-(4-Bromo-3-metilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	456	
1-10	etil éster del ácido [4-(4-Bromo-3-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	510	
1-11	etil éster del ácido [4-(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	477	
1-12	etil éster del ácido [(R)-4-(3-Metoxi-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	462	
1-13	etil éster del ácido [4-(2,5-Bis-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	500	

1-14	etil éster del ácido [4-(3-metansulfonilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	442	
1-15	etil éster del ácido [4-(4-Metoxi-3-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	462	
1-16	etil éster del ácido [(R)-4-(3,5-Bis-metansulfonilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	520	
1-17	etil éster del ácido [4-(3-Cloro-4-metilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	412	
1-18	metil éster del ácido 3-[(R)-4-(3,5-bis-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico	500	

EJEMPLO 1-1a**Ácido [(R)-4-(3-Bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

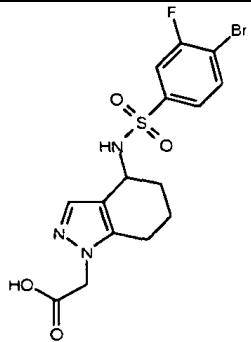
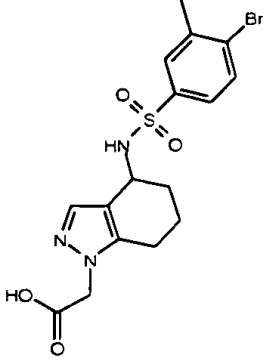
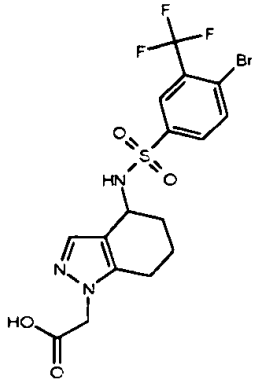
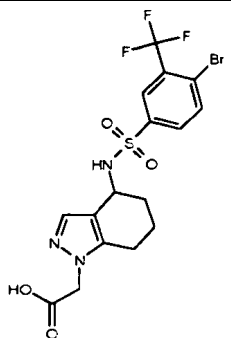
Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 2 mL) a una solución de etil éster del ácido [(R)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (18,0 mg, 0,035 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se extrajo con dietil éter (6 mL). La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado a pH 4 y a continuación se agitó con dietil éter (2 mL) y éter de petróleo (6 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante fue filtrada para proporcionar ácido [(R)-4-(3-bromo-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (13,3 mg, 78,8%) en forma de un polvo blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,48 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00-1,72 (m, 4 H). MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 481, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 482.

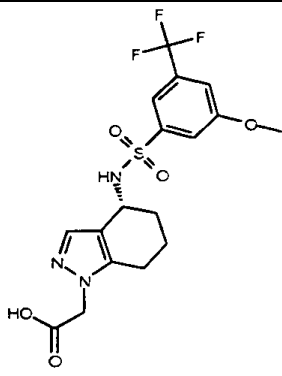
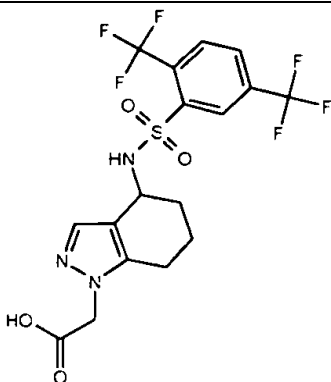
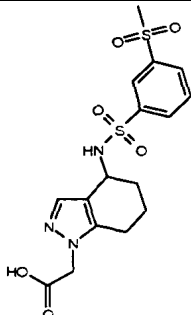
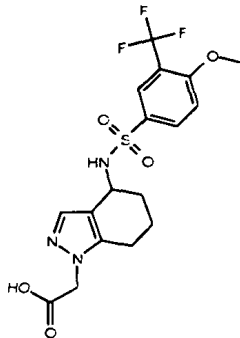
EJEMPLOS 1-2a a 1-18a

Los siguientes ejemplos 1-2a a 1-18a se prepararon de forma análoga tal como se describe en el ejemplo 1-1a utilizando los ésteres correspondientes.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm	MS (ESI^+ , $\text{M}+\text{H}$)	Estructura
1-2a	ácido [4-(3,5-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,90 (d, 2 H), 7,81 (t, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,45 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,99-1,77 (m, 4 H)	404	
1-3a*	ácido [4-(2,4-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,39 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,46$, 2,15 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1H), 4,77 (s, 1 H), 4,27 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 2,39 (s, 2 H), 1,90 (s, 1 H), 1,70 (s, 1 H), 1,58 (d, $J=7,33$ Hz, 2 H)	404	

1-4a	ácido [(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,49 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 4,50 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,95-1,74 (m, 4 H)	472	
1-5a	ácido [4-(4-Metil-3-nitrobencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,47 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,43 (t, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 2,55 (m, 2 H)	395	
1-6a	ácido [4-(3,5-Dimetilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,56 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,35 (t, 1 H), 2,54 (m, 2 H), 2,44 (s, 6 H), 1,95 (m, 1 H), 1,77 (m, 3 H)	364	
1-7a	ácido [4-(3-Bromo-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,37 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,45 (t, 1 H), 2,63-2,46(m, 2 H), 2,00-1,89-2,00 (m, 1 H), 1,87-1,69(m, 3 H)	482	

1-8a	ácido [4-(4-Bromo-3-fluorobencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,94 (q, 1 H), 7,79 (q, 1 H), 7,70 (q, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,78 (d, 2 H), 4,44 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,01-1,74 (m, 4 H),	432	
1-9a	ácido [4-(4-Bromo-3-metilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,87 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,38 (t, 1 H), 2,61-2,44 (m, 5H), 1,99-1,89 (m, 1 H), 1,84-1,69 (m, 3 H)	428	
1-10a	ácido [4-(4-Bromo-3-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,27 (s, 1 H), 8,14-8,02 (m, 2 H), 6,88-6,78 (m, 1 H), 4,84-4,75 (m, 2 H), 4,44 (t, 1 H) 2,63 - 2,45 (m, 2 H), 1,99 -1,90 (m, 1 H), 1,87-1,65 (m, 3 H)	482	
1-11a	ácido [4-(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,86 (d, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,52 (t, 1 H), 2,64-2,47 (m, 2 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,89-1,78 (m, 2 H), 1,78-1,69 (m, 1 H)	449	

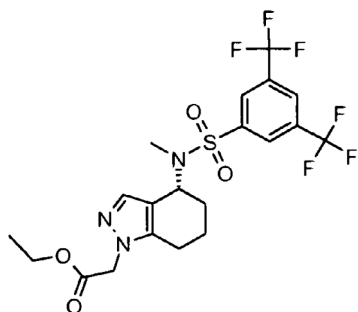
1-12a	ácido [(R)-4-(3-Metoxi-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,78 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,72 - 6,66 (m, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 4,76 - 4,67 (m, 2 H), 4,42 (t, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,62-2,44 (m, 2 H), 1,99 - 1,89 (m, 1 H), 1,79 (m, 3 H)	434	
1-13a	ácido [4-(2,5-Bis-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,54 (s, 1 H), 8,21 (q, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,59 (t, 1 H), 2,71-2,61(m,2 H), 2,10-2,00 (m, 1 H), 1,93-1,71 (m, 3 H)	472	
1-14a	ácido [4-(3-metansulfonilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,47 (s, 1 H), 8,30 (t, 2 H), 7,93 (t, 1 H), 7,57 (s 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,52 (t, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,67 (d, 2 H), 2,01-1,70 (m, 4 H)	414	
1-15a	ácido [4-(4-Metoxi-3-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,17 (d,1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,36 (t, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00-1,75 (m, 4 H),	434	

1-16a	ácido [(R)-4-(3,5-Bis-metansulfonilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,71 (s, 3 H), 6,81 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,51 (t, 1 H), 3,27 (s, 6 H), 2,61 2,42 (m, 2 H), 1,98 - 1,76 (m, 4 H)	492	
1-17a	ácido [4-(3-Cloro-4-metilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,89 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,34 (s, 1 H), 2,61-2,40(m,5 H), 1,96-1,84 (m, 1 H), 1,82-1,65 (m, 3 H)	384	
1-18 ^a	ácido 3-[(R)-4-(3,5-bis-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico	8,43 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 4,15 (t, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,71-2,53 (m, 2 H) 1,87-1,67 (m, 4 H)	486	

*: el disolvente utilizado para ¹H NMR fue DMSO-⁶.

EJEMPLO 2-1

Etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-aminol-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



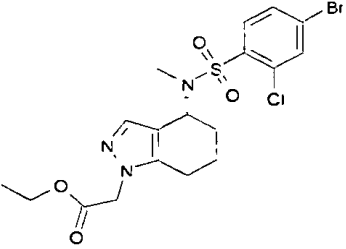
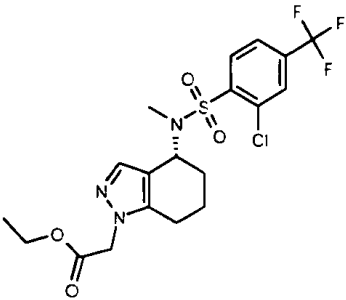
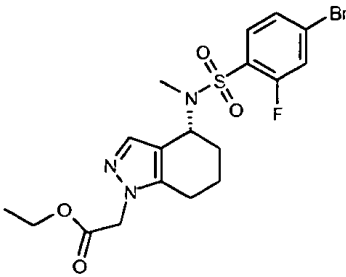
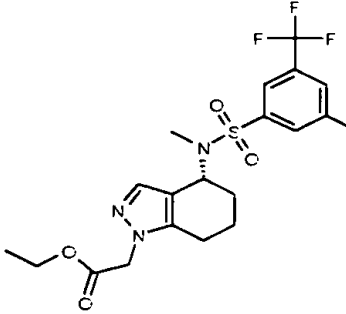
Se añadió carbonato potásico (27,6 mg, 0,200 mmol) y yoduro de metilo (9,5 mL, 0,150 mmol) a una solución de etil éster del ácido (R)-{[4-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (ejemplo 1-5, preparado por el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1, 48,6 mg, 0,100 mmol) en acetonitrilo (3 mL). Después de calentarse a 70°C bajo una atmósfera de argón durante 6 horas, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada mediante embudo de cristal y concentrada *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (elución de gradiente, 0-5% metanol en dicloro-metano) para proporcionar etil éster del

ácido {(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (42,6 mg, 83%) en forma de un sólido blanco. MS cald. (calculado) para $C_{20}H_{21}F_6N_3O_4S$ 513, obsd. (observado) (ESI⁺) [(M+H)⁺] 514.

EJEMPLOS 2-2 a 2-8

5

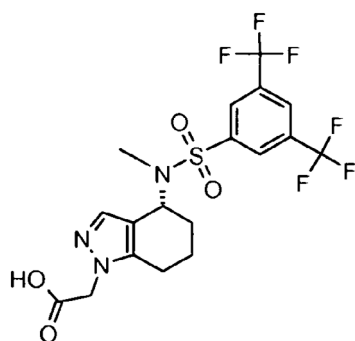
Los siguientes ejemplos 2-2 a 2-8 fueron preparados de forma análoga a como se ha descrito para el ejemplo 2-1, utilizando los intermediarios éster apropiados.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI+, M+H)	Estructura
2-2	etil éster del ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-clorobencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	490	
2-3	etil éster del ácido {(R)-4-[(2-Cloro-4-trifluorometilbencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	480	
2-4	etil éster del ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-fluorobencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	474	
2-5	etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Bromo-5-trifluorometilbencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	524	

2-6	etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-Dibromobencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	534	
2-7	etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-Di-tert-butilbencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	490	
2-8	metil éster del ácido 3-[(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometilbencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico	514	

EJEMPLO 2-1a**Ácido {(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

5



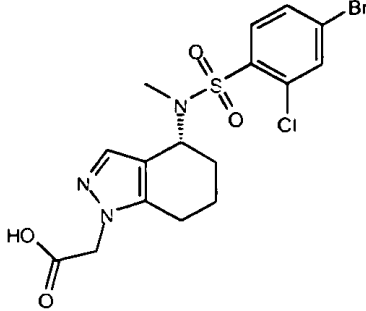
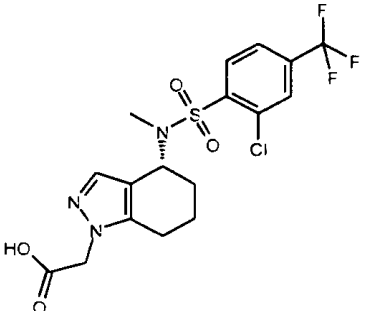
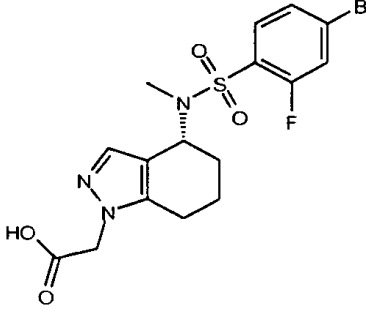
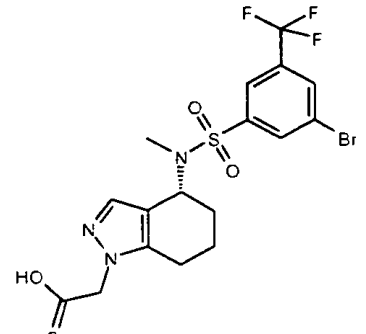
10

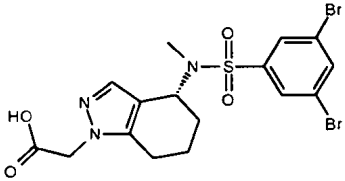
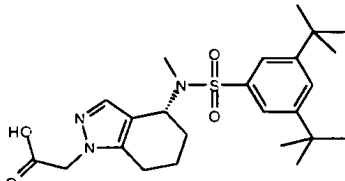
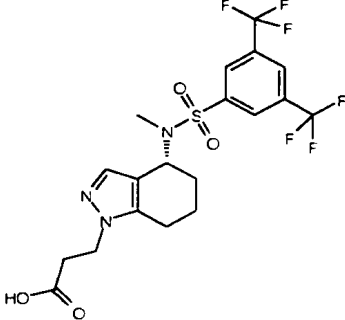
Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético, utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido {(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (10,2 mg, 68.6%) en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,46 (s, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,21 (t, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,52 (m, 2 H), 2,00-1,64 (m, 4 H). MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 485, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 486.

EJEMPLOS 2-2a a 2-8a

Los siguientes ejemplos 2-2a a 2-8a fueron preparados de forma análoga, tal como se describe para el ejemplo 1-1a, utilizando los ésteres correspondientes.

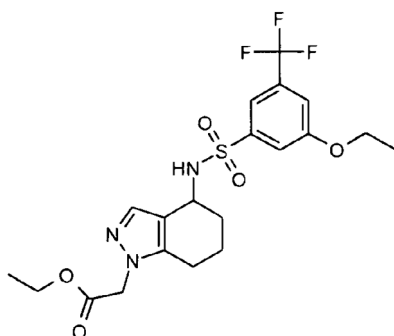
5

Nº ejemplo	Nombre sistemático	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	MS (ESI+, M+H)	Estructura de los ácidos
2-2a	ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-clorobencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	8,07 (d, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,99 (t, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,11 - 2,03 (m, 1 H), 2,01 - 1,89 (m, 1 H), 1,843-1,73(m, 2 H)	462	
2-3a	ácido {(R)-4-[(2-Cloro-4-trifluorometilbencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	8,39 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,58 (s, 2 H), 2,08-1,77 (m, 4 H);	452	
2-4a	ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-fluorobencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	7,89 (t, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 5,10-5,04(m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,11 - 1,99 (m, 1 H), 1,91 - 1,69 (m, 3H)	446	
2-5a	ácido {(R)-4-[(3-Bromo-5-trifluorometilbencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	8,38 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,15-5,20(m, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,63 - 2,48 (m, 2 H), 2,09 - 1,99 (m, 1 H), 1,89 - 1,76 (m, 2 H), 1,74 - 1,62 (m, 1 H)	496	

2-6a	ácido {(R)-4-[(3,5-Dibromobencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético	8,12 (s, 1 H), 8,08 (d, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 5,50 (s, 1 H), 5,16-5,07(m,1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,63 - 2,48 (m, 2 H), 2,10 - 2,00 (m, 2 H), 1,90 - 1,76 (m, 2 H)	506	
2-7a	ácido {(R)-4-[(3,5-Di-tert-butilbencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético	7,82 (t, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,08 - 4,99 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,57 - 2,44 (m, 2 H), 2,08 - 1,95 (m, 1 H), 1,91 - 1,73 (m, 2 H), 1,71 - 1,62(m, 1 H), 1,40 - 1,37 (s, 18 H)	462	
2-8a	ácido 3-{(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometilbencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-propiónico	8,44 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,21 - 5,09 (m, 1 H), 2 H) 2,78 (t, 2 H), 2,74 - 2,51 (m, 5 H), 2,14 (s, 2 H), 2,00 (s, 1 H), 1,83 - 1,68 (m, 2 H), 1,60 (t, 1 H),	500	

EJEMPLO 3-1**Etil éster del ácido [4-(3-etoxi-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético**

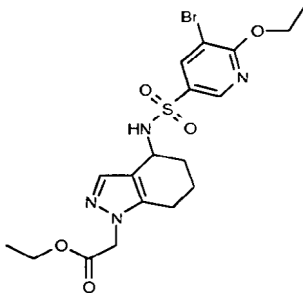
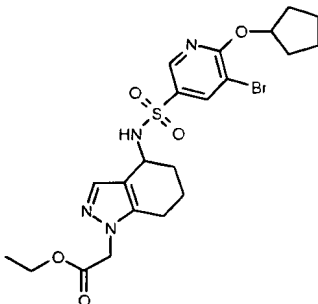
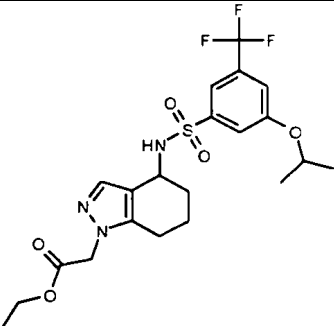
5

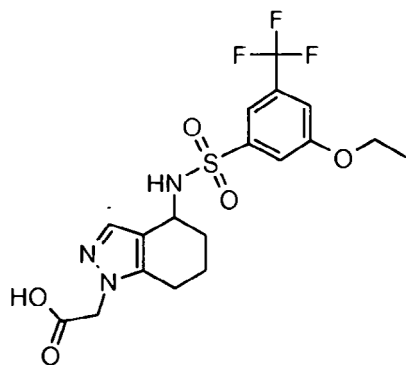


Se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL) etil éster del ácido [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético (preparado mediante el procedimiento análogo al del ejemplo 1-1, 200 mg, 0,44 mmol), hidruro sódico (60% dispersado en aceite mineral, 89 mg, 2,22 mmol) y etanol (202 mg, 4,4 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 40 minutos. La mezcla resultante fue acidificada con 0,1N ácido clorhídrico a pH 5 y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico y concentradas *en vacío*. El residuo se purificó por columna flash (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [4-(3-etoxi-5-trifluorometilbencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético (180 mg, 78%). MS calculado para C₂₀H₂₄F₃N₃O₅S 475, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 476.

EJEMPLO 3-2 a 3-4

5 Los siguientes ejemplos 3-2 a 3-4 fueron preparados de forma análoga a la descrita en el ejemplo 3-1 utilizando etil éster del ácido [4-(5-bromo-6-etoxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético o etil éster del ácido 4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético y alcoholes apropiados comercialmente disponibles.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI+, M+H)	Estructura
3-2	etil éster del ácido [4-(5-Bromo-6-etoxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	487	
3-3	etil éster del ácido [4-(5-Bromo-6-ciclopentiloxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	527	
3-4	etil éster del ácido [4-(3-Isopropoxi-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	490	

EJEMPLO 3-1a**Ácido [4-(3-etoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

15 Partiendo de etil éster del ácido [4-(3-etoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético, utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido [4-(3-etoxi-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (12,0 mg, 50,8 %) en forma de un sólido

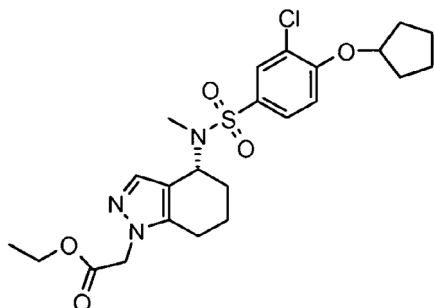
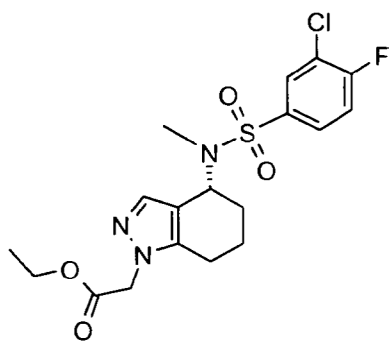
blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,41 (t, 2 H), 4,21 (q, 2 H), 2,57 (t, 2 H), 1,83-1,78 (m, 4 H), 1,47 (s, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 447, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 448.

5 EJEMPLO 3-2a a 3-4a

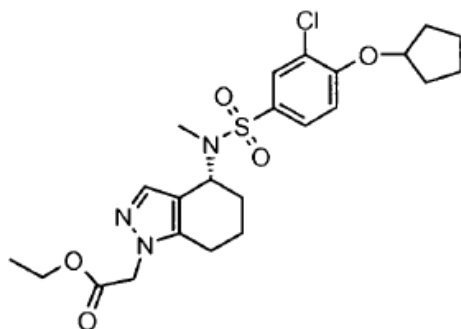
Los siguientes ejemplos 3-2a a 3-4a fueron preparados de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1-1a utilizando los ésteres correspondientes.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm	MS (ESI^+ , $\text{M}+\text{H}$)	Estructura
3-2a	ácido [4-(5-Bromo-6-etoxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,63 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,91 (m, 2 H), 4,56 (q, 2 H), 4,44 (t, 1 H), 2,55 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 4 H), 1,46 (t, 3 H)	459	
3-3a	ácido [4-(5-Bromo-6-ciclopentiloxipiridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,58 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,57 (q, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,38 (s, 1 H), 2,54 (m, 2 H), 2,01-1,68 (m, 12 H)	499	
3-4a	ácido [4-(3-Isopropoxi-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,73 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 4,80 (m, 3 H), 4,41 (t, 1 H), 2,55 (t, 2 H), 2,00-1,72 (m, 4 H), 1,38(d,6H)	462	

EJEMPLO 4-1

Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-ciclopentiloxi-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acéticoEtil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético

Partiendo de etil éster del ácido (R)-[4-(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (preparado mediante el procedimiento análogo al ejemplo 1-1) y yoduro de metilo utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 2-1, se preparó en forma de un sólido blanco etil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (56 mg, 83,8%). MS calculado para $C_{18}H_{21}ClFNO_4S$ 429, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 430.

Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Cloro-4-ciclopentiloxi-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético

Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético y ciclopentanol utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 3-1, se obtuvo etil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-ciclopentiloxi-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético. MS calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ 495, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 496.

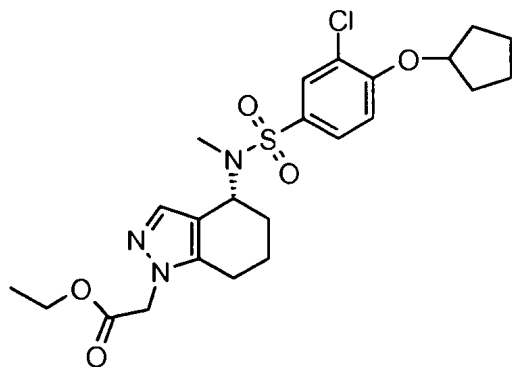
EJEMPLO 4-2 a 4-4

Los siguientes ejemplos 4-2 a 4-4 se prepararon de forma análoga a la forma descrita en el ejemplo 4-1 utilizando etil éster del ácido [4-(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético y alcoholes alquil apropiados disponibles comercialmente.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI+, M+H)	Estructura
4-2	etil éster del ácido {(R)-4-[(5-Bromo-6-ciclobutoxi-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	527	
4-3	etil éster del ácido {(R)-4-[(5-Bromo-6-isopropoxi-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	515	
4-4	etil éster del ácido ((R)-4-[[5-Bromo-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	557	

EJEMPLO 4-1a

10 Ácido {(R)-4-[(3-Cloro-4-ciclopentiloxi-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



15 Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-ciclopentiloxi-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético utilizando un método análogo al descrito en el ejemplo 1-1a. Se obtuvo ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-ciclopentiloxibencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (68.3 mg, 39,8%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (d, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 5,06 (m, 2

H), 4,79 (s, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,55 (m, 2 H), 2,07-1,68 (m, 12 H). MS calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S$ 467 $C_{22}H_{26}F_3N_3O_4S$ 485, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 468.

EJEMPLOS 4-2a a 4-4a

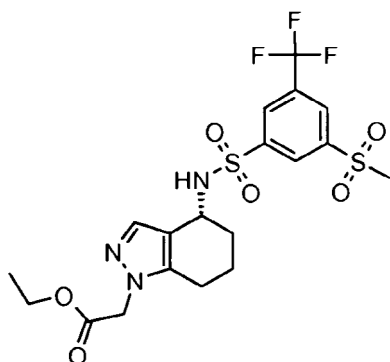
5 Los siguientes ejemplos 4-2a a 4-4a fueron preparados de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1-1 a utilizando los ésteres correspondientes.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	MS (ESI ⁺ , M+H)	Estructura
4-2a	ácido {(R)-4-[(5-Bromo-6-ciclobutoxi-piridin-3-sulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético	8,61 (d, 1 H), 8,38 (d, 1H), 6,713 (s, 1H), 5,37 (m, 1 H), 5,12 (q, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,61 (s,3H), 2,54 (m, 4 H), 2,27-1,78 (m, 8 H)	499	
4-3a	ácido {(R)-4-[(5-Bromo-6-isopropoxi-piridin-3-sulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético	8,63 (s,1H), 8,38 (s, 1H), 6,73(s,1 H), 5,49 (m, 1 H), 5,12 (t, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 2,66 (s, 3H),2,54(m, 2 H), 2,07-1,64 (m, 4H),1,43(q,6 6 H)	487	
4-4a*	ácido ((R)-4-[(5-Bromo-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-piridin-3-sulfonyl]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	8,63 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 6,73 (s,1H), 5,52 - 5,43 (m, 1 H), 5,16 - 5,07 (m, 1 H), 4,80 (s, 2H), 3,99 (t, 2 H), 3,67 (t, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,60-2,46 (m, 2 H), 2,14-2,06 (m,2 H), 2,04 - 1,98 (m, 1 H), 1,89-1,75 (m, 4 H), 1,72 - 1,60 (m, 1 H)	529	

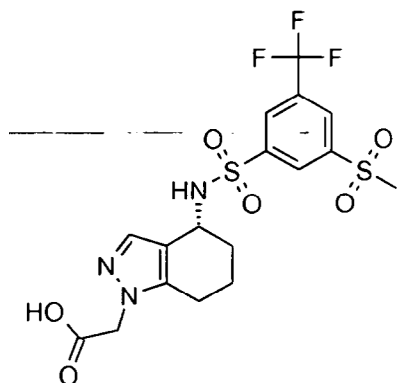
*: el disolvente para ¹H NMR fue CDCl₃.

10 EJEMPLO 5-1

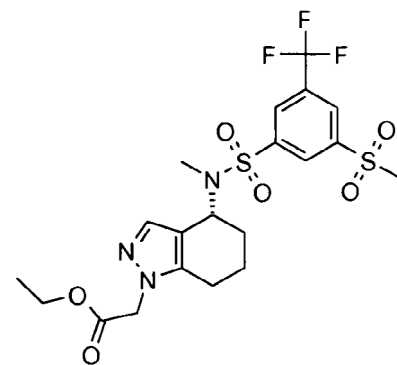
Etil éster del ácido [(R)-4-(3-metansulfonyl-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético



15 Se disolvió etil éster del ácido [(R)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético (118,0 mg, 0,20 mmol), sal sódica del ácido metansulfínico (24,5 mg, 0,24 mmol), yoduro de cobre (I) (4,0 mg, 0,02 mmol) y sal sódica L-prolina (3,2 mg, 0,04 mmol) en dimetil sulfóxido (1,5 mL) y agua (0,3 mL). La mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía de columna (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [(R)-4-(3-metansulfonil-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético (52,0 mg, 51,1 %) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $C_{19}H_{22}F_3N_3O_6S_2$ 509, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 510.

Ejemplo 5-1a**Ácido [(R)-4-(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il]-acético**

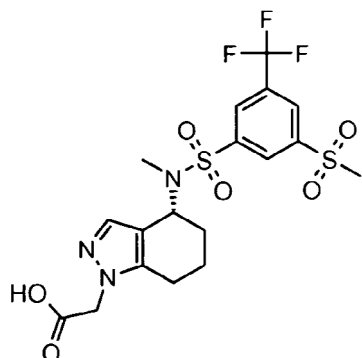
Partiendo de etil éster del ácido [(R)-4-(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido [(R)-4-(3-metansulfonil-5-trifluorometilbencen-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (26,8 mg, 54,6%) en forma de un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,67 (s, 1 H), 8,50 (d, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 4,50 (s, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 2,01-1,72 (m, 4 H). MS calculado para C₁₇H₁₈F₃N₃O₆S₂ 481, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 482.

EJEMPLO 6-1**Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

Partiendo de etil éster del ácido [(R)-4-(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (ejemplo 5-1) y yoduro de metilo utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 2-1, se obtuvo etil éster del ácido {(R)-4-[(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético. MS calculado para C₂₀H₂₄F₃N₃O₆S₂ 523, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 524.

EJEMPLO 6-1a

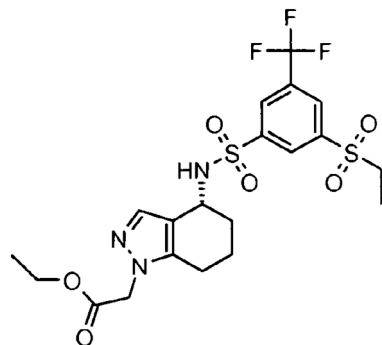
Ácido {(R)-4-[(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



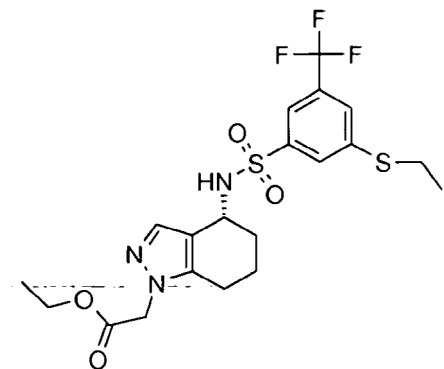
Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético utilizando el método análogo al descrito para 1-1a, se preparó ácido {(R)-4-[(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (45 mg, 90%) en forma de un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.22 (t, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 2.05-1.66 (m, 4 H). MS calculado para C₁₈H₂₀N₃OS₂ 495, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 496.

EJEMPLO 7-1

Etil éster del ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



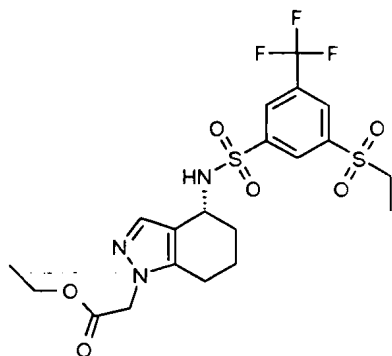
Etil éster del ácido [(R)-4-(3-Etansulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



Una mezcla de etil éster del ácido [(R)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (45,0 mg, 0,10 mmol), etanetriol (50 mL) y carbonato potásico (55,0 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL) se calentó en un microondas a 150°C durante 30 minutos. Después de enfriar a

temperatura ambiente, la mezcla resultante se neutralizó con 1 N ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron para proporcionar etil éster del ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (35,1 mg, 71,2%) en forma de un aceite viscoso. MS calculado para $C_{20}H_{24}F_3N_3O_4S_2$ 491, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 492.

Etil éster del ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) (34,7 mg, 0,20 mmol) a una solución de etil éster del ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (35,1 mg, 0,07 mmol) en diclorometano a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía de columna (5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometilbencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (20,0 mg, 54,6%) en forma de un semisólido. MS calculado para $C_{20}H_{24}F_3N_3O_6S_2$ 523, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 524.

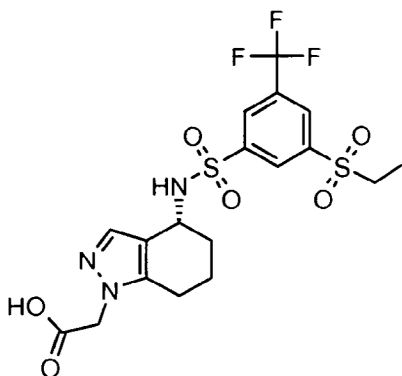
EJEMPLO 7-2

El siguiente ejemplo 7-2 se preparó de forma análoga a la descrita en el ejemplo 7-1 utilizando etil éster del ácido [(R)-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético y ciclopentantiol.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI ⁺ , M+H)	Estructura
7-2	etil ester del ácido [(R)-4-(3-ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	564	

EJEMPLO 7-1a

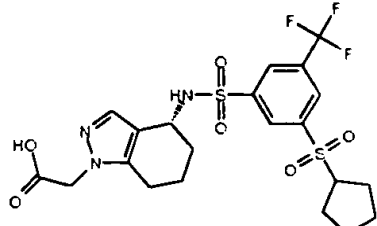
Ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



Partiendo de etil éster del ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético utilizando al método análogo al descrito en el ejemplo 1-1 a, se obtuvo ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (5,7 mg, 30,2%) en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,52 (s, 1 H), 3,50 (q, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 2,01-1,72 (m, 4 H), 1,30 (t, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ 495, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 496.

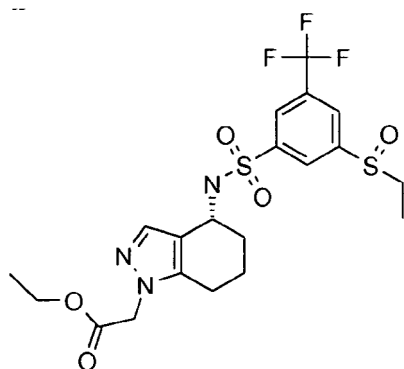
EJEMPLO 7-2a

El siguiente ejemplo 7-2a se preparó de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1-1a utilizando el éster correspondiente.

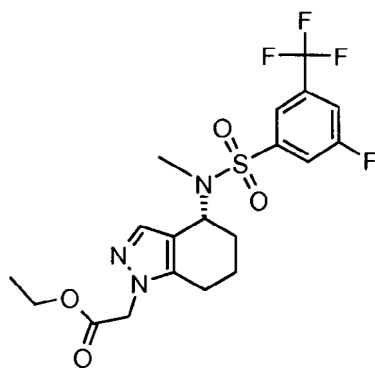
Nº ejemplo	Nombre sistemático	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm	MS (ESI^+ , $\text{M}+\text{H}$)	Estructura
3-2a	ácido [(R)-4-(3-ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8.62 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.98 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 3.82 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.06-1.82 (m, 4 H)	536	

EJEMPLO 8-1

Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



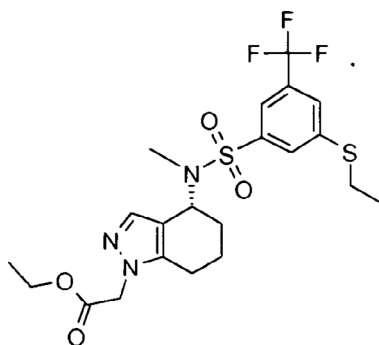
Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il}-acético



Partiendo de etil éster del ácido [(R)-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencen-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (preparado por un método descrito anteriormente en el ejemplo 1-1) y yoduro de metilo, utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 2-1, se preparó etil éster del ácido {(R)-4-[(3-fluoro-5-trifluoro-metil-bencensulfonil)-

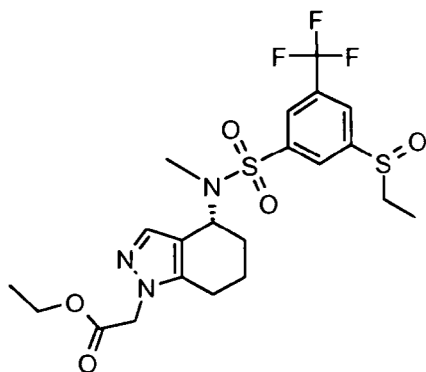
metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (500 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{19}H_{21}F_4N_3O_4S$ 463, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 464.

5 **Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etilsulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**



10 Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético y etanetiol utilizando un método análogo al descrito en la primera etapa del ejemplo 7-1, se obtuvo etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etilsulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (136 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $C_{21}H_{26}F_3N_3O_4S_2$ 505, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 506.

15 **Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etansulfinil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

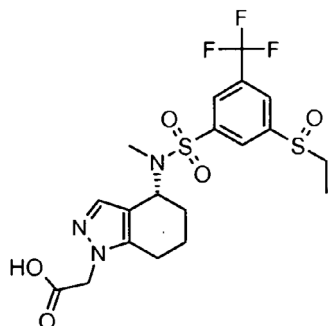


20 Se añadió ácido 3-cloro-bencencarboperoxoico (*m*-CPBA) (19,1 mg, 0,11 mmol) a una solución de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etilsulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético (50,6 mg, 0,10 mmol) en diclorometano a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla resultante se concentró *en vacío*. El residuo se purificó por columna flash (elución de gradiente, 5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etansulfinil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5, 6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (39,6 mg, 76,2%) en forma de un semisólido. MS calculado para $C_{21}H_{26}F_3N_3O_5S_2$ 521, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 522.

25

EJEMPLO 8-1a

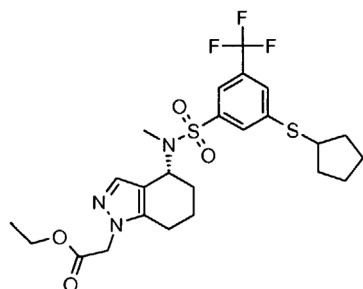
Ácido {(R)-4-[(3-Etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



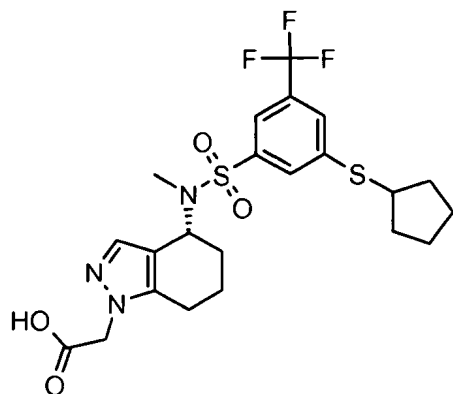
Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etilsulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido {(R)-4-[(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (13 mg, 34,6%) en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,50 (s, 1 H), 8,35 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,20 (t, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,27-3,16 (m, 1 H), 2,99-2,88 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,62-2,48 (m, 2 H), 2,09-1,99 (m, 1 H), 1,88-1,76 (m, 2 H), 1,73-1,63 (m, 1 H), 1,17 (t, 3 H). MS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 493, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 494.

EJEMPLO 9-1

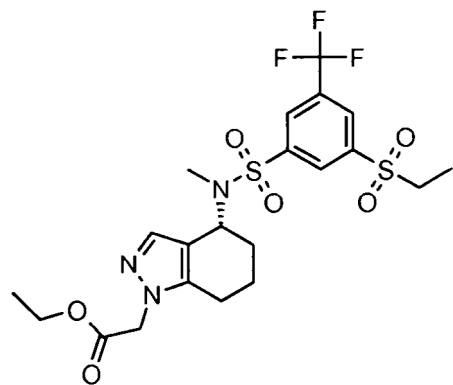
Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Ciclopentilsulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (primera etapa intermedia del ejemplo 8-1) y ciclopentanetiol utilizando el método análogo al método análogo al descrito en la primera etapa del ejemplo 7-1, se obtuvo etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Ciclopentilsulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (20,2 mg, 83%). MS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 545, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 546.

EJEMPLO 9-1a**Ácido {(R)-4-[(3-ciclopentilsulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-ciclopentil-sulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético utilizando el método análogo al descrito en el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido {(R)-4-[(3-ciclopentilsulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (13,2 mg, 68,7%) en forma de un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (s, 1 H), 7,91 (d, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 3,90 (m, 1H), 2,67 (q, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,23-2,04 (m, 4 H), 1,83-1,63 (m, 8 H). MS calculado para C₂₂H₂₆F₃N₃O₄S₂ 517, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 518.

EJEMPLO 10-1**Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etilsulfanil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (primera etapa intermedia del ejemplo 8-1) utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 7-1, se obtuvo etil éster del ácido {(R)-4-[(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético en forma de un sólido blanco. MS calculado para C₂₁H₂₆F₃N₃O₆S₂ 537, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 538.

EJEMPLO 10-2 a 10-7

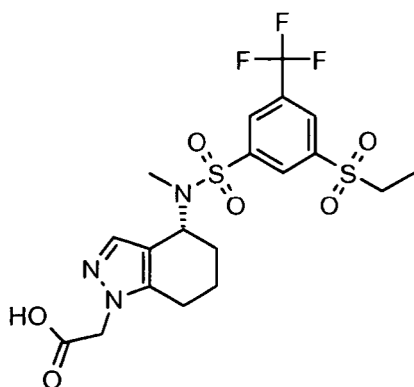
Los siguientes ejemplos 10-2 a 10-7 se prepararon de forma análoga a la descrita para el ejemplo 10-1 utilizando etil éster del ácido [(R)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético o metil éster del ácido (R)-3-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico, yoduro de metil y tioles alquilo comercialmente disponibles.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI+, M+H)	Estructura
10-2	etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Ciclopentansulfonyl-5-trifluorometil-bencensulfonyl)-metilamino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético	578	
10-3	etil éster del ácido ((R)-4-{Metil-[3-(propan-2-sulfonyl)-5-trifluorometil-bencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	552	
10-4	etil éster del ácido ((R)-4-{Metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	566	
10-5	metil éster del ácido 3-((R)-4-{Metil-[3-(propan-2-sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico	552	
10-6	etil éster del ácido 3-((R)-4-{(3-Ciclopentansulfonyl-5-trifluorometil-bencensulfonyl)-metilamino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico	578	

10-7	metil éster del ácido 3-((<i>R</i>)-4-{Metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico	566	
------	--	-----	--

EJEMPLO 10-1a

5 Ácido {(R)-4-[(3-etansulfonyl-5-trifluorometil-bencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

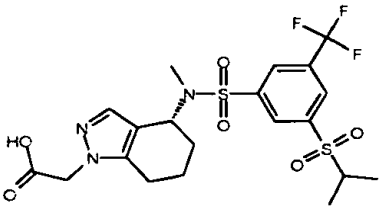
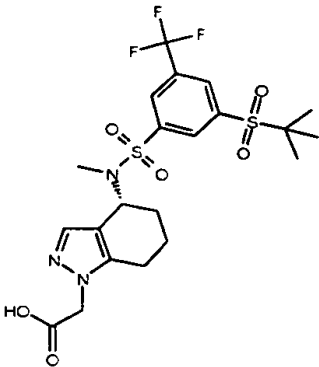
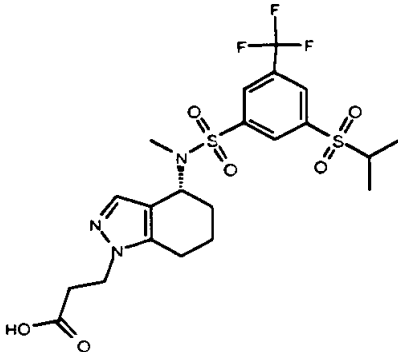
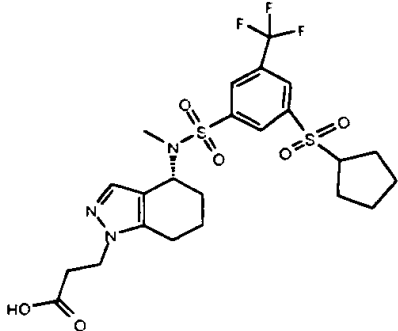


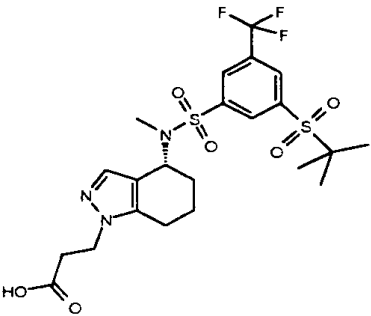
10 Partiendo de etil éster del ácido {(*R*)-4-[(3-etilsulfonyl-5-trifluorometil-bencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido {(*R*)-4-[(3-etansulfonyl-5-trifluorometil-bencensulfonyl)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (10,9 mg, 36,6%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,62 (s, 1 H), 8,52 (d, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 5,21 (q, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,37 (q, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 2,06-1,82 (m, 4 H), 1,27 (t, 3 H). MS calculado para C₁₉H₂₂F₃N₃O₆S₂ 509, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 510.

EJEMPLO 10-2a a 10-7a

Los siguientes ejemplos 10-2a a 10-7a se prepararon de forma análoga a la forma descrita para el ejemplo 1-1a utilizando el éster correspondiente.

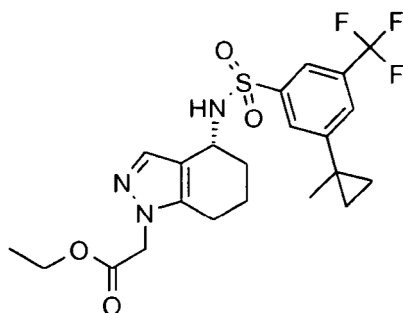
Nº ejemplo	Nombre sistemático	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	MS (ESI ⁺ , M+H)	Nombre sistemático
10-2a	ácido {(<i>R</i>)-4-[(3-Ciclopentansulfonyl-5-trifluorometil-bencensulfonyl)-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,60 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,20 (q, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 3,87 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 2,02-1,65 (m, 12 H)	550	

10-3a	ácido ((<i>R</i>)-4-{Metil-[3-(propan-2-sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,57 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,56 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,54 (m, 2 H), 2,04-1,64 (m, 4 H), 1,28 (d, 6 H)	524	
10-4a	ácido ((<i>R</i>)-4-{Metil-[3-(2-metil-propan-2sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,54 (d, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,15 (t, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 2,59-2,44(m,2 H), 2,06 - 1,96 (m, 1 H), 1,89 - 1,74 (m, 3 H), 1,32(s,9H)	538	
10-5a	ácido 3-((<i>R</i>)-4-{Metil-[3-(propan-2-sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	8,59 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,21-5,151(m, 1 H), 4,23 (t, 2 H), 3,60 - 3,52 (m, 1 H), 2,79 (t, 2 H), 2,74-2,56 (m,5 5 H), 2,09 - 2,00 (m, 1 H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,72- 1,64 (m, 1 H), 1,33 -1,29 (m, 6 H)	538	
10-6a	ácido 3-((<i>R</i>)-4-[(3-Ciclopentansulfonyl-5-trifluorometilbencensulfonyl)-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	8,61 (s, 1 H), 8,52 (s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 5,20 (t, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,92 (m, 3 H), 2,80-2,60 (m, 7 H), 2,06-1,66 (m, 10 H)	564	

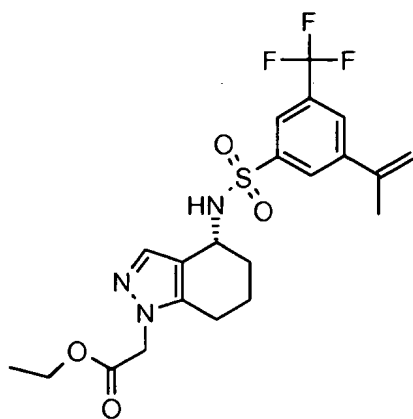
10-7a	ácido 3-((<i>R</i>)-4-{Metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	8,57 (d, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,17 (t, 1 H), 4,23 (t, 2 H), 3,92 (m, 3 H), 2,83-2,60 (m, 5 H), 2,05-1,66 (m, 4 H), 1,38 (s, 9 H)	552	
-------	--	---	-----	---

EJEMPLO 11-1

5 Etil éster del ácido {(*R*)-4-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonylamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



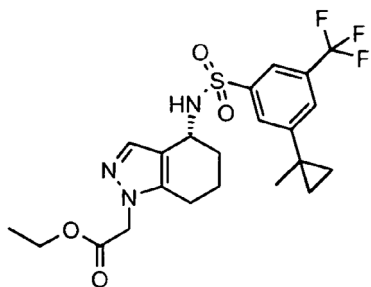
10 Etil éster del ácido [(*R*)-4-(3-Isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



15 A una solución de etil éster del ácido [(*R*)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (ejemplo 1-1, 100 mg, 0,196 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) en un frasco para microondas (5 mL), se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) (22 mg, 0,19 mmol), *tert*-butóxido potásico (45 mg, 0,4 mmol) e pinacol éster del ácido isopropenil borónico (55 µl, 0,294 mmol). Después de calentarse en un horno microondas (130°C, 15 min.), la mezcla fue vertida en cloruro de amonio en solución acuosa (10 mL) y extraída con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 mL x 3) y salmuera (20 mL), secadas sobre sulfato sódico y concentradas *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [(*R*)-4-(3-isopropenil-5-trifluorometilbencen-sulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (34 mg, 36,8%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para C₂₁H₂₄F₃N₃O₄S 471, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 472.

20

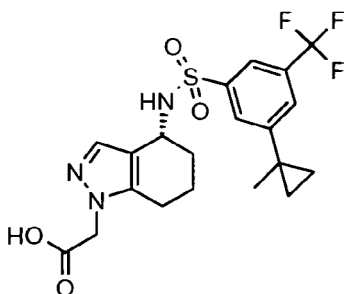
Etil éster del ácido {(R)-4-[3-(1-Metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



A una solución de diiodometano (1,0 mL, 16 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió dietilzinc (15% en hexano, 10 mL, 8,8 mmol) bajo atmósfera de argón a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se añadió etil éster del ácido [(R)-4-(3-isopropenil-5- trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (0,2 g, 0,46 mmol) en tolueno (4 ml) y la mezcla se agitó a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla fue vertida en cloruro de amonio acuoso (20 mL) y extraída con diclorometano (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 mL x 3), a continuación salmuera (30 mL), secadas sobre sulfato sódico, concentradas y purificadas por HPLC preparativa para proporcionar etil éster del ácido {(R)-4-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (40 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para C₂₂H₂₆F₃N₃O₄S 485, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 486.

EJEMPLO 11-1a

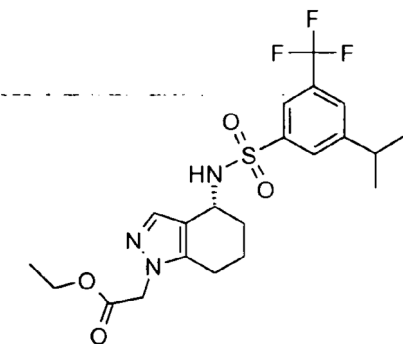
Ácido {(R)-4-[3-(1-Metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometilbencensulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido {(R)-4-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (10 mg, 53%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 2,60-2,45 (m, 2 H), 1,93-1,74 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 0,94 (m, 4 H). MS calculado para C₂₀H₂₂F₃N₃O₄S 457, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 458.

EJEMPLO 12-1

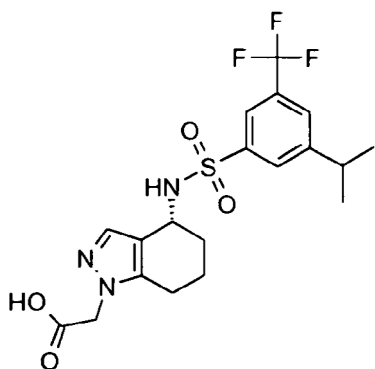
Etil éster del ácido (R)-[4-(3-Isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



Una solución de etil éster del ácido (*R*)-[4-(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (utilizando un método análogo al descrito para la primera etapa intermedia del ejemplo 11-1) (34 mg, 0,072 mmol) en metanol fue hidrogenado sobre 10% Pd/C (6 mg) en una presión de 30 psi durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada mediante embudo de vidrio y concentrada para proporcionar etil éster del ácido (*R*)-[4-(3-isopropil-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (33 mg, 96,8%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para C₂₁H₂₆F₃N₃O₄S 473, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 474.

EJEMPLO 12-1a

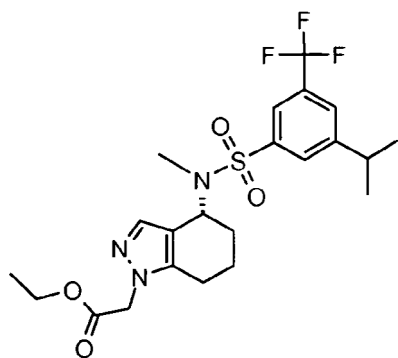
Ácido (*R*)-[4-(3-Isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



Partiendo de etil éster del ácido (*R*)-[4-(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético preparado por un método análogo al descrito en el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido (*R*)-[4-(3-isopropil-5-trifluorometilbencensulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (28,1 mg, 89,8%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,16 (q, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 2,60-2,51 (m, 2 H), 2,02-1,65 (m, 4 H). MS calculado para C₁₉H₂₂F₃N₃O₄S 445, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 446.

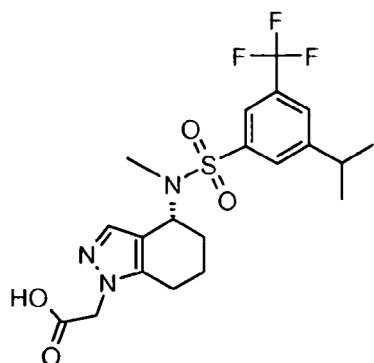
EJEMPLO 13-1

Etil éster del ácido {(*R*)-4-[3-Isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



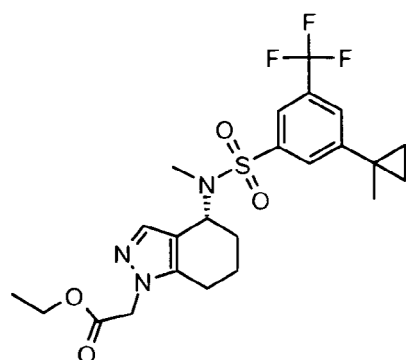
Partiendo de etil éster del ácido [(*R*)-4-(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (ejemplo 12-1) y yoduro de metil, utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 2-1, se obtuvo etil éster del ácido {(*R*)-4-[3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (30 mg, 82,9%) en forma de un semisólido blancuzco. MS calculado para C₂₂H₂₈F₃N₃O₄S 487, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 488

EJEMPLO 13-1a

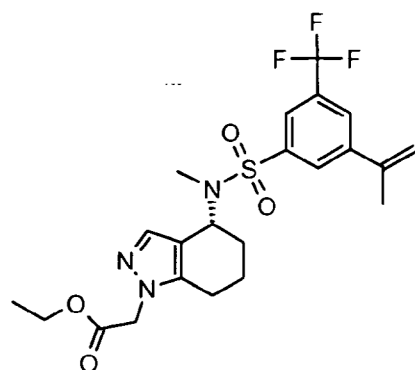
Ácido {(R)-4-[(3-Isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-aminol-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

Partiendo de etil éster del ácido [(R)-4-(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1 a, se obtuvo ácido {(R)-4-[(3-isopropil-5-trifluorometilbencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (23.0 mg, 81,6%) en forma de un semisólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,16 (q, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 3,18(m, 1 H), 2,60-2,50 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,05-1,63 (m, 4 H), 1,34 (d, 6 H). MS calculado para C₁₉H₂₂F₃N₃O₄S 459, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 460.

EJEMPLO 14-1

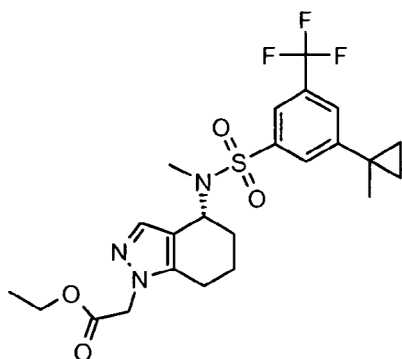
Etil éster del ácido {(R)-4-{Metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético



Partiendo de etil éster del ácido [(R)-4-(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético y yoduro de metilo, utilizando el método análogo al descrito anteriormente para el ejemplo 2-1, se preparó etil éster del ácido {(R)-4-[(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (70,7 mg, 89%). MS calculado para C₂₂H₂₆F₃N₃O₄S 485, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 486.

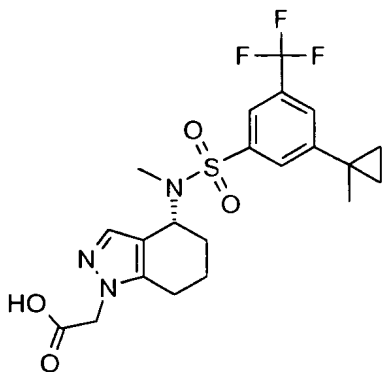
Etil éster del ácido ((R)-4-{Metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético



A una solución de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (70,7 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió una solución de diazometano en dietil éter (1 M, 8 mL) lentamente a 0°C bajo atmósfera de argón, y a continuación se añadió una parte de acetato de paladio (5 mg). Después se agitó la mezcla durante otros 20 minutos, seguido por la adición de una segunda parte de una solución de diazometano en dietil éter (1 M, 5 mL). Después de agitación a 0°C durante 2 horas bajo atmósfera de argón, la mezcla de reacción se calmó por la adición algunas gotas de acético ácido, y a continuación se filtró mediante embudo de vidrio y concentró *en vacío*. El residuo se purificó por columna flash (elución de gradiente, 0-10% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido ((R)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (74.5 mg, 99%) en forma de un semisólido incoloro. MS calculado para C₂₃H₂₈F₃N₃O₄S 499, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 500.

EJEMPLO 14-1 a

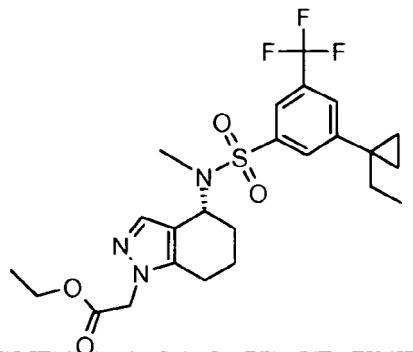
Ácido ((R)-4-{Metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético



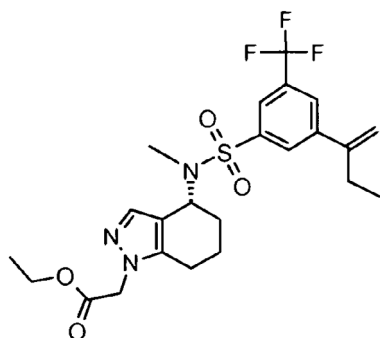
Partiendo de etil éster del ácido ((R)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometilbencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido ((R)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (35 mg, 61,9%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,11 (q, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60-2,45 (m, 2 H), 2,03-1,63 (m, 4 H), 1,48 (s, 3 H), 0,94 (m, 4 H). MS calculado para C₂₁H₂₄F₃N₃O₄S 471, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 472.

EJEMPLO 15-1

Etil éster del ácido ((R)-4-{[3-(1-Etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

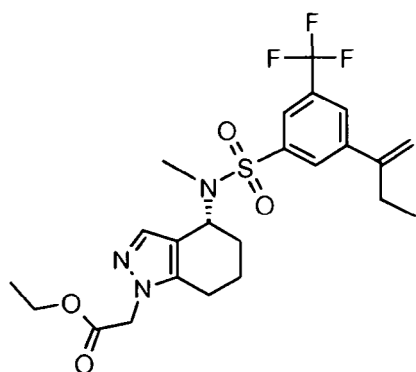


Etil éster del ácido ((R)-4-{Metil-[3-(1-metilen-propil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético



A una solución de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (ejemplo 2-5) (preparada por el método análogo al descrito para el ejemplo 2-1) (130 mg, 0,25 mmol) y bis-(1-metilen-propil)-zinc (174,6 mg, 1,0 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL), se añadió bis(dibenciliden-acetona)paladio (7,2 mg, 0,013 mmol) y tris(tert-butil)fosfino (80 µL, 0,025 mmol) en atmósfera de argón. Después de empezar a agitar a 50°C durante 18 horas, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y a continuación vertida en cloruro de amonio saturado y extraída con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera saturada, secadas sobre sulfato sódico y concentradas *en vacío*. El residuo se purificó por columna flash (elución de gradiente: 0-20% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido ((R)-4-{metil-[3-(1-metilen-propil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético en forma de sólido amarillo (100 mg, 80,1 %). MS calculado para C₂₃H₂₈F₃N₃O₄S 499, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 500.

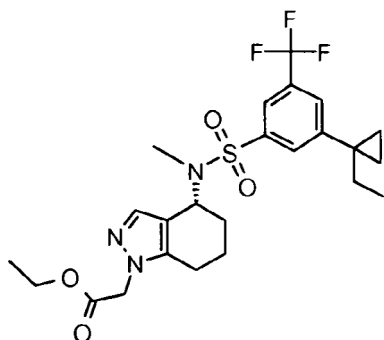
Etil éster del ácido ((R)-4-{[3-(1-Etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético



Partiendo de etil éster del ácido ((*R*)-4-{metil-[3-(1-metilen-propil)-5-trifluorometilbencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético y una solución de diazometano en dietil éter utilizando el método análogo al descrito anteriormente para la 2ª etapa del ejemplo 14-1, se obtuvo etil éster del ácido ((*R*)-4-{[3-(1-etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (82 mg, 83%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $C_{24}H_{30}F_3N_3O_4S$ 513, observado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 514.

EJEMPLO 15-1a

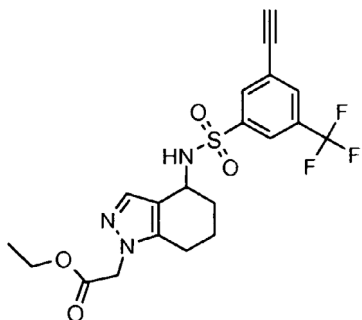
Ácido ((*R*)-4-{[3-(1-Etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético



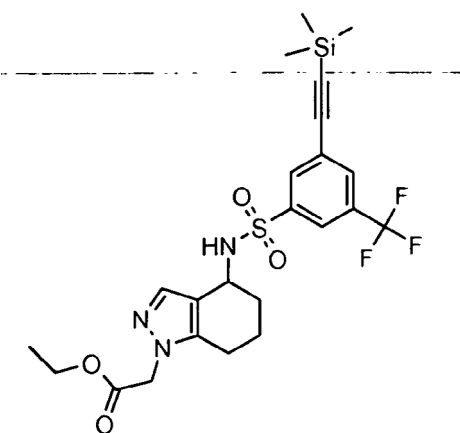
Partiendo de etil éster del ácido ((*R*)-4-{[3-(1-etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido ((*R*)-4-{[3-(1-etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (41 mg, 70,2%) en forma de un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,51 (q, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,60-2,51 (m, 2 H), 2,05-1,67 (m, 6 H), 1,48 (s, 3 H), 0,94 (m, 4 H), 0,90 (m, 7 H). MS calculado para $C_{22}H_{26}F_3N_3O_4S$ 485, observado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 486.

EJEMPLO 16-1

Etil éster del ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

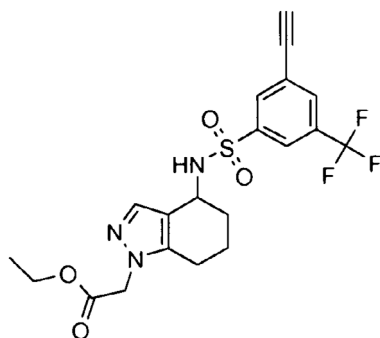


Etil éster del ácido [4-(3-trifluorometil-5-trimetilsilaniletinil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



A una mezcla de etil éster del ácido [4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (ejemplo 1-7) (51 mg, 0,10 mmol) y etinil-trimetil-silano (20 mg, 0,20 mmol) en trietilamina (0,5 mL) y tolueno (0,5 mL), se añadió yoduro de cobre(I) (0,6 mg, 0,003 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,4 mg, 0,003 mmol). La mezcla calentada en un microondas a 80°C, durante 20 minutos. La mezcla resultante fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico, concentrada y purificada por cromatografía de columna (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [4-(3-trifluorometil-5-trimetilsilaniletinil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (50 mg, 94,8%) en forma de un aceite marrón. MS calculado para $C_{23}H_{28}F_3N_3O_4SSi$ 527, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 528.

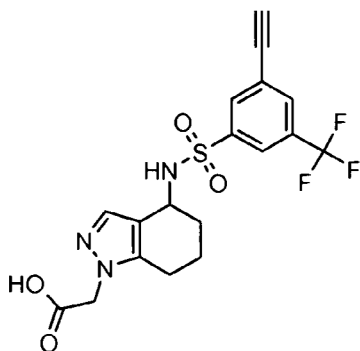
Etil éster del ácido [4-(3-Etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



A una solución de etil éster del ácido [4-(3-trifluorometil-5-trimetilsilaniletinilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (40,0 mg, 0,076 mmol) en N,N-dimetilformamida y agua (3 mL, 150:1) se añadió fluoruro potásico (23,0 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante fue vertida en hielo y extraída con diclorometano. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico, concentrada y purificada por cromatografía de columna (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (34,0 mg, 98,2%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_4S$ 455, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 456.

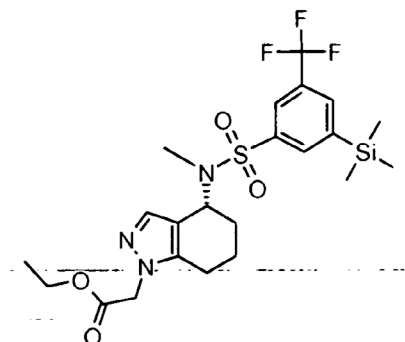
EJEMPLO 16-1 a

Ácido [4-(3-Etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



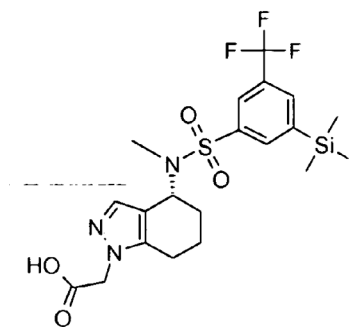
Partiendo de etil éster del ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (7,6 mg, 23,7%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,46 (t, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00-1,62 (m, 4 H). MS calculado para $C_{18}H_{16}F_3N_3O_4S$ 427, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428.

EJEMPLO 17-1

Etil éster del ácido {(R)-4-[Metil-(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético

Un matraz de fondo redondo de 10 mL con un condensador de reflujo y una barra de agitador magnética fue cargado con tris(dibencilidenactona)dipaladio (14 mg, 0,01 mmol), etil éster del ácido {(R)-4-[(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (ejemplo 2-5) (preparado por el método análogo al descrito para el ejemplo 2-1) (52,4 mg, 0,10 mmol), 2-(di-tert-butilphosphino)-bifenil (3,0 mg, 0,01 mmol) y fluoruro potásico (58 mg, 0,50 mmol, 50% peso en Celite) y purgado con argón. A continuación se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) desgrasada (3 mL) por jeringa. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió 1,1,1,2,2,2-hexametildisilano (58,1 mg, 0,41 mmol) por jeringa. Después de ser agitada a 100°C durante 4 horas, la mezcla fue vertida en cloruro sódico saturado y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico y concentrada *en vacío*. El residuo se purificó por columna flash (elución de gradiente: 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido {(R)-4-[metil-(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (30 mg, 58%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para C₂₂H₃₀F₃N₃O₄SSi 517, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 518.

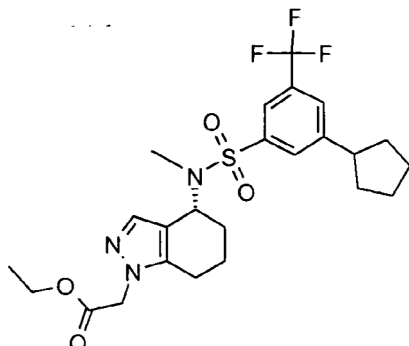
EJEMPLO 17-1a

Ácido {(R)-4-[Metil-(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético

Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[metil-(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1 a, {(R)-4-[Metil-(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético ácido (8,2 mg, 56%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,16 (q, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,53 (m, 2 H), 2,05-1,66 (m, 4 H), 0,39 (s, 9 H). MS calculado para C₂₀H₂₆F₃N₃O₄SSi 489, observado (ESI⁺)[(M+H)⁺] 490.

EJEMPLO 18-1

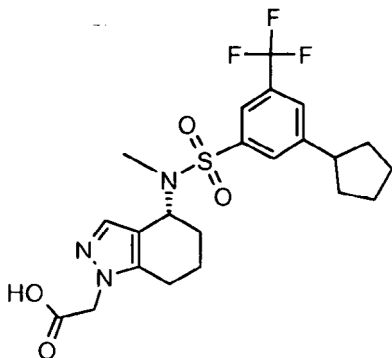
Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Ciclopentil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



A una mezcla de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (ejemplo 2-5) (preparado por el método análogo al descrito para el ejemplo 2-1) (290 mg, 0,556 mmol) y una solución de bromuro de ciclopentilzinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 10,0 mL, 5,0 mmol), se añadió bis(dibencilideneacetone)paladio(0) (16,7 mg, 0,028 mmol) y tris(tert-butil)fosfino (178 μ L, 0,056 mmol) bajo atmósfera de argón. Después de agitación a 50°C durante 1 hora, la mezcla se concentró *en vacío*. Se añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con cloruro de amonio saturado, secadas sobre sulfato sódico y concentradas *en vacío* para proporcionar etil éster del ácido {(R)-4-[(3-ciclopentil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (220 mg, 77%) en forma de un aceite viscoso, el cual se utilizó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. MS calculado para $C_{24}H_{30}F_3N_3O_4S$ 513, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 514.

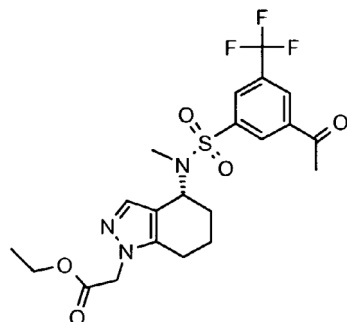
EJEMPLO 18-1 a

Ácido {(R)-4-[(3-Ciclopentil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



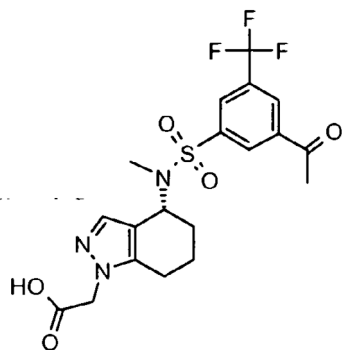
Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-ciclopentil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido {(R)-4-[(3-ciclopentil-5-trifluorometilbencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (68,2 mg, 25,3%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,98(s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,15 (t, 1 S), 4,79 (t, 1 H), 2,60 (s, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,20-1,60 (m, 13 H). MS calculado para $C_{22}H_{26}F_3N_3O_4S$ 485, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 486.

EJEMPLO 19-1

Etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético

A una solución de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (ejemplo 2-5) (preparado por el método análogo al descrito para el ejemplo 2-1) (1,0 g, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (175 mg, 0,19 mmol), trifenilarsina (Ph_3As) (175 mg, 5,72 mmol) y 1-etoxi-viniltributilestaño (1 mL, 2,86 mmol). Después de agitación a 80°C durante 2 horas bajo atmósfera de argón, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se añadió 4N ácido clorhídrico (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla resultante fue vertida en agua (40 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y a continuación se concentraron *en vacío*. El residuo fue purificado por columna flash (elución de gradiente: 15-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar etil éster del ácido {(R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético en forma de aceite amarillo (800 mg, 86,4%). MS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 487, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 488.

EJEMPLO 19-1 a

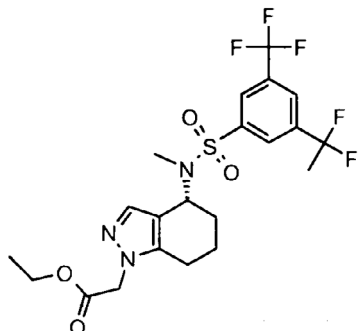
Ácido {(R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético

Partiendo de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se preparó ácido {(R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (17 mg, 76%) en forma de un aceite viscoso incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,20 (q, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,55 (m, 2 H), 2,05-1,62 (m, 4 H). MS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 459, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 460.

EJEMPLO 20-1

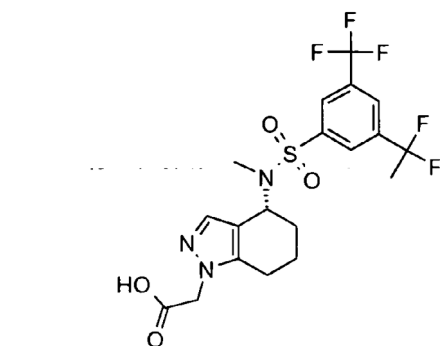
Etil éster del ácido ((R)-4-[[3-(1,1-Difluoro-etil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

5

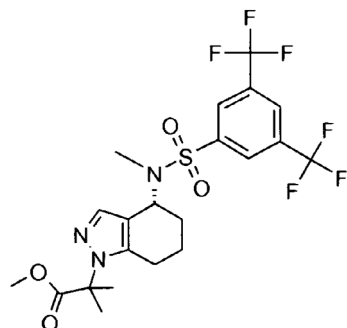


A una solución de etil éster del ácido {(R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (ejemplo 19-1) (300 mg, 0,616 mmol) en diclorometano anhídrido (3 mL) en una botella bomba (5 mL) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxi-etil)aminosulfuro (400 μ L, 2,17 mmol) bajo atmósfera de argón. Después de agitación a 70°C durante 4 horas, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, vertida en bicarbonato sódico saturado y extraída con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) y a continuación concentradas *en vacío*. El residuo se purificó por columna flash (elución de gradiente: 15-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar etil éster del ácido ((R)-4-[[3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (250 mg, 79,7%) en forma de aceite amarillo. MS calculado para C₂₁H₂₄F₅N₃O₄S 509, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 510.

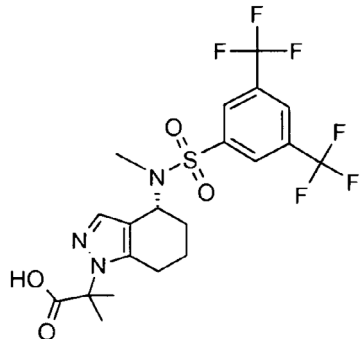
EJEMPLO 20-1 a

Ácido ((R)-4-[[3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

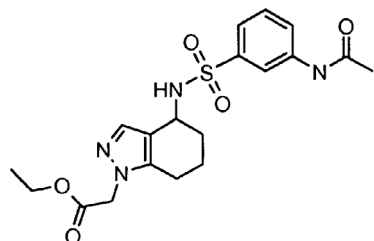
Partiendo de etil éster del ácido ((R)-4-[[3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluoro-metil-bencensulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo ácido ((R)-4-[[3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluoro-metil-bencensulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (80 mg, 42,6%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,32 (d, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,20 (q, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,55 (m, 2 H), 2,09 m, 4 H), 1,85-1,66 (m, 3 H). MS calculado para C₁₉H₂₀F₅N₃O₄S 481, observado ESI⁺ [(M+H)⁺] 482.

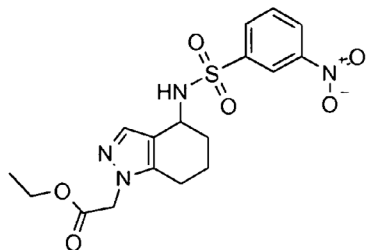
EJEMPLO 21-1**Metil éster del ácido 2-[(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-2-metilpropiónico**

A una solución de ácido 2-[(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (50 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se le añadió hidruro sódico (17 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (80 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de filtración, el filtrado fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar metil éster del ácido 2-[(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-2-metil-propiónico (50 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $C_{21}H_{23}F_6N_3O_4S$ 527, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 528.

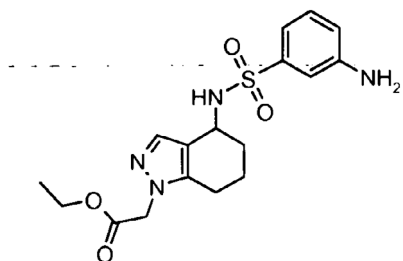
EJEMPLO 21-1a**Ácido 2-[(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-2-metilpropiónico**

Partiendo de 2-[(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-2-metil-propiónico metil éster del ácido utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1 a, 2-[(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-2-metil-propiónico ácido (15 mg, 77%) se obtuvo en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,48 (s, 2H), 8,35(s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 1,85 (m, 4 H), 1,75 (d, 6 H). MS calculado para $C_{20}H_{21}F_6N_3O_4S$ 513, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 514.

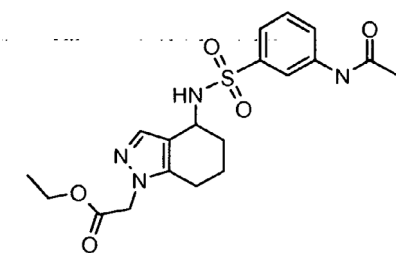
EJEMPLO 22-1**Etil éster del ácido [4-(3-acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

Etil éster del ácido [4-(3-Nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

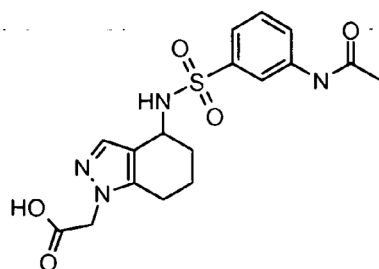
- 5 Partiendo de etil éster del ácido (4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético y cloruro de 3-nitro-bencensulfonil utilizando el método análogo al descrito anteriormente para el ejemplo 1-1, se obtuvo etil éster del ácido [4-(3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (519 mg, 63,6%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $C_{17}H_{20}N_4O_6S$ 408, observado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 409.

Etil éster del ácido [4-(3-Amino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

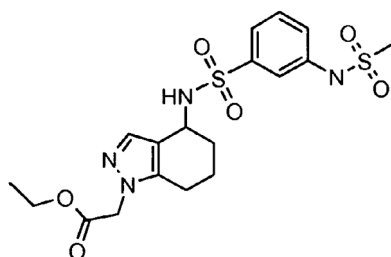
- 15 Se añadió polvo de zinc en porciones a una solución de etil éster del ácido [4-(3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (390 mg, 0,96 mmol) en ácido acético (3 mL) y etanol (15 mL). Después de calentar a reflujo durante 2 horas, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con diclorometano (30 mL), filtrada a través de un embudo de vidrio y concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado mediante columna flash (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [4-(3-amino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (300 mg, 83%) en forma de un semisólido. MS calculado para $C_{17}H_{22}N_4O_4S$ 378, observado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 379.

Etil éster del ácido [4-(3-Acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

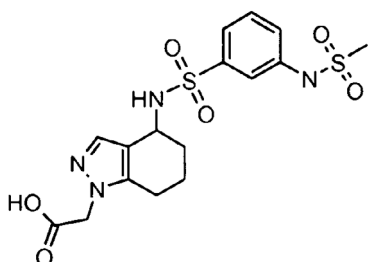
- 25 Se añadió trietilamina (16 mg, 0,158 mmol) a una solución de etil éster del ácido [4-(3-amino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (30 mg, 0,079 mmol) y acetyl cloruro (9,2 mg, 0,119 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla fue concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado por columna flash (elución de gradiente, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar etil éster del ácido [4-(3-acetilamino bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (24 mg, 72%) en forma de un sólido blanco. MS calculado para $C_{19}H_{24}N_4O_5S$ 420, observado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 421.

EJEMPLO 22-1a**Ácido [4-(3-Acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

Se obtuvo ácido [4-(3-acetilamino-bencensulfonilamino)-6,7-dihidro-indazol-1-il]-acético (11,0 mg, 50%) en forma de un sólido blanco, partiendo de etil éster del ácido [4-(3-acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,38 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,60-2,45 (m, 2 H), 1,90-1,75 (m, 4 H). MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 392, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 393.

EJEMPLO 23-1**Etil éster del ácido [4-(3-Metansulfonilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

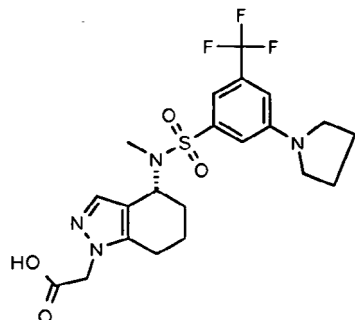
Se obtuvo etil éster del ácido [4-(3-metansulfonilamino-bencen-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (15 mg, 70%) en forma de un sólido blanco, partiendo de etil éster del ácido [4-(3-amino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético y cloruro de metansulfonilo, y utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 22-1. MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 456, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 457.

EJEMPLO 23-1 a**Ácido [4-(3-Metansulfonilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

Se obtuvo ácido [4-(3-metansulfonilaminobencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (10 mg, 50%) en forma de un sólido blanco, empezando por etil éster del ácido [4-(3-metansulfonilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético, y utilizando el método análogo al descrito para el ejemplo 1-1a. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (t, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,08 – 4,99 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,57 – 2,44 (m, 2 H), 2,08 – 1,95 (m, 1 H), 1,91 – 1,73 (m, 2 H), 1,71 – 1,62 (m, 1 H), 1,40 – 1,37 (m, 18 H). MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 428, observado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 429.

EJEMPLO 24-1a

Ácido **{{(R)-4-[Metil-(3-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-**
acético



Se disolvieron en dimetil sulfóxido (1.5 mL) ácido {{(R)-4-[(3-Fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (25 mg, 0,066 mmol) y pirrolidina (47 mg, 0,66 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 180°C durante 50 minutos. La mezcla resultante fue acidificada con acético ácido a pH 4, y filtrada y purificada a continuación por HPLC preparativa para proporcionar ácido {{(R)-4-[metil-(3-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (15 mg, 48,5%) en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7,24 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,05 (t, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,35 (t, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 2,45 (m, 2 H), 2,08-1,61 (m, 8 H). MS calculado para C₂₁H₂₅F₃N₄O₄S 486, observado (ESI+) [(M+H)⁺] 487.

EJEMPLOS 24-2a a 24-4a

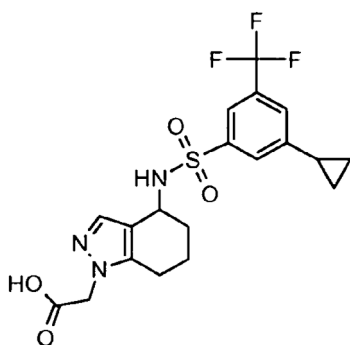
Los siguientes ejemplos 24-2a a 24-4a fueron preparados de forma análoga a la descrita en el ejemplo 24-1 utilizando ácido {{(R)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético y las aminas apropiadas comercialmente disponibles.

Nº ejemplo	Nombre sistemático	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	MS (ESI+, M+H)	Estructura
24-2a	ácido ((R)-4-[[3-(Isopropil-metil-amino)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 2,83(s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,85-1,60 (m, 3H), 1,20 (m, 6H)	489	
24-3a	ácido ((R)-4-[metil-[3-(propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,32 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,57(t, 2H), 2,03-1,63 (m, 4H)		

24-4a	ácido ((R)-4-{metil-[3-(2-metil-propan-2sulfonyl)-5-trifluorometilbencensulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,25 (s, 1H), 7,21 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,03 (t, 1 H), 4,70 (s, 2H), 3,45 (m, 4 H), 2,60(s, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,98-1,61 (m, 4H), 1,15 (t, 6 H)	538	
-------	---	--	-----	--

EJEMPLO 25-1a**ácido [4-(3-Ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

5



10

15

Se disolvieron etil éster del ácido [4-(3-Bromo-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (51,0 mg, 0,10 mmol, ejemplo 1-8), ácido ciclopropilborónico (10,4 mg, 0,12 mmol), acetato de paladio (II) (1,2 mg, 0,005 mmol), triciclohexilfosfina (2,8 mg, 0,010 mmol) y fosfato potásico (76,4 mg, 0,36 mmol) en tolueno (0,5 mL) y agua (0,1 mL). La mezcla fue calentada en un microondas a 180°C durante 30 minutos bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante fue calmada con una solución de cloruro de amonio saturado, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico y concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar ácido [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (4,2 mg, 18,9%) en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,41 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 2,00-1,73 (m, 4 H), 1,15 (, 2 H), 0,85 (m, 2 H). MS calculado para C₁₉H₂₀F₃N₃O₄S 443, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 444.

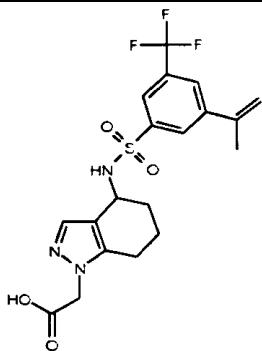
20

EJEMPLOS 25-2a a 25-3a

Los siguientes ejemplos 25-2a a 25-3a se prepararon de forma análoga al descrito para el ejemplo 25-1 a partiendo de [4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético etil éster del ácido (ejemplo 1-8) y ácidos alquilborónicos apropiados comercialmente disponibles.

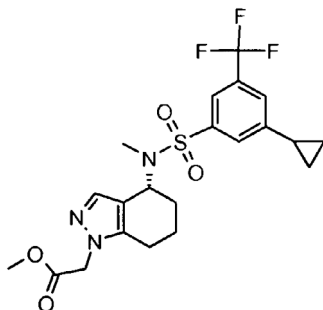
25

Nº ejemplo	Nombre sistemático	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	MS (ESI ⁺ , M+H)	Estructura
25-2a	ácido [4-(3-Metil-5-trifluorometilbencensulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,03 (d, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 6,70 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,41 (t, 1 H), 2,50 (m, 5 H), 2,20 (m, 1 H), 1,94-1,72(m, 4H)	418	

25-3a	ácido [4-(3-Isopropenil-5-trifluorometilbencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,28 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 4,43 (t, 1H), 2,54(d, J=23,24 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 3 H)	472	
-------	--	---	-----	---

EJEMPLO 26-1

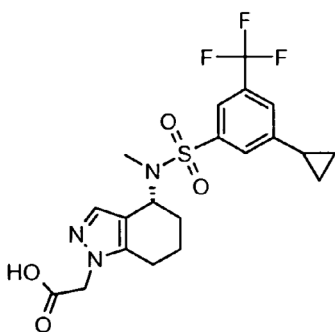
- 5 Metil éster del ácido {(R)-4-[(3-Ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



- 10 Partiendo de ácido [(R)-4-(3-ciclopropil-5-trifluoro-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (preparado por un método análogo al descrito para el ejemplo 25-1 a) y yoduro de metilo utilizando un método análogo al procedimiento descrito para el ejemplo 2-1, se obtuvo metil éster del ácido {(R)-4-[(3-ciclopropil-5-trifluorometilbencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (45 mg, 86%) en forma de sólido amarillo. MS calculado para C₂₁H₂₄F₃N₃O₄S 471, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 472.

EJEMPLO 26-1a

Ácido {(R)-4-[(3-Ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético



- 20 Partiendo de metil éster del ácido {(R)-4-[(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (ejemplo 26-1) y utilizando un método análogo al procedimiento descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo metil éster del ácido {(R)-4-[(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (24,5 mg, 83.2%) en forma de sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,15 (q, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 2,00-1,73(m, 4 H), 1,15 (m, 2H), 0,85 (m, 2 H). MS calculado para C₂₀H₂₂F₃N₃O₄S 457, observado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 458.

30

ACTIVIDAD Y UTILIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha descubierto que dichos compuestos son antagonistas en el receptor CRTH2 y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con dicho receptor, como el asma. La actividad de los presentes compuestos como antagonistas del receptor CRTH2 se demuestra por los siguientes ensayos biológicos.

Ensayo de unión de receptor CRTH2 humano

Se utilizó un ensayo de unión de receptor de células completas utilizando como ligando radioactivo competidor [³H]ramatroban para evaluar la actividad de unión del compuesto a CRTH2 humano. El ligando radioactivo [³H]ramatroban fue sintetizado de acuerdo con Sugimoto y otros (Eur. J. Pharmacol. 524, 30 - 37, 2005) a una actividad específica de 42 Ci/mmol.

Una línea celular expresando de manera estable CRTH2 humano fue establecida transfectando células CHO-K1 con dos vectores de expresión de mamíferos que contenían, respectivamente, CRTH2 y cADNs G-alfa16, respectivamente, utilizando reactivo de transfección FuGene[®] (de Roche). Se seleccionaron clones estables expresando CRTH2 por tinción de cada clon con BM16 (BD Pharmingen[™] de BD Biosciences, división de Becton, Dickinson and Company), que es un anticuerpo monoclonal de rata a CRTH2 humano. Las células fueron mantenidas en cultivos monocapa en medio de Ham F-12 conteniendo 10% de suero fetal bovino, 100 unidades/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina, 2 mM de glutamina, 0,5 mg/mL G418 (geneticina) para CRTH2, y 0,2 mg/mL higromicina-B (para G-alfa 16). Para ensayo de unión de receptor de células completas, las células de la monocapa fueron lavadas una vez con PBS (solución salina con tampón fosfato) disociada utilizando etilendiamintetraacetato (Versene[™] EDTA de Lonza Inc.), y suspendida en PBS conteniendo 10 mM MgCl₂ y 0,06% BSA (suero albúmina bovina) a 1,5 x 10⁶ células/mL.

Las reacciones de unión (0,2 mL) fueron llevadas a cabo en placas de 96 pocillos a temperatura ambiente en PBS que contenía 1,5 x 10⁵ células, 10 mM MgCl₂, 0,06% BSA, 20 nM [³H]ramatroban y un compuesto de prueba a varias concentraciones. Después de una hora de reacciones de unión, las células fueron recogidas sobre microplacas filtro GF[™]/B (placas de microtitulación con fibra de vidrio embebida de PerkinElmer, Inc.) y lavadas 5 veces con PBS utilizando un Filtermate[™] Harvester (colector de células que recoge y lava las células de las microplacas de PerkinElmer, Inc.). Las radioactividades asociadas a las células fueron determinadas utilizando un contador de destellos de microplaca (TopCount[®] NXT, de PerkinElmer, Inc.) después de añadir 50 µL de fluido de conteo de destellos Microscint[™] 20 (de PerkinElmer, Inc.) a cada pocillo de las placas de filtro. La radioactividad de unión no específica fue determinada sustituyendo el compuesto con 10 µM de 15(R)-15-metilPGD₂ (de Cayman Chemical Company) en las mezclas de reacción. La radioactividad unida a las células en ausencia de compuesto (unión total) fue determinada sustituyendo el compuesto con 0,25% de DMSO (dimetil sulfoxido) en la mezcla de reacción. Los datos de unión específicos fueron obtenidos sustrayendo la radioactividad de unión no específica de cada uno de los datos de unión.

El valor IC₅₀ se define como la concentración del compuesto objeto de prueba que se requiere para la inhibición de 50% de la unión total específica. Para calcular el valor IC₅₀ se determinaron los datos de inhibición percentuales para 7 concentraciones para cada compuesto. La inhibición percentual para un compuesto para cada concentración fue calculada de acuerdo con la siguiente fórmula [1-(unión específica en presencia del compuesto)/(unión total específica)]x100. El valor IC₅₀ fue obtenido entonces ajustando los datos percentuales de inhibición a un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal (4 parámetros logísticos) en el programa aditivo Excel con software XLfit[®] [de ID Business Solutions Ltd., modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

Todos los compuestos ácidos de los ejemplos anteriores fueron comprobados utilizando el ensayo de unión a receptor CRTH2 humano anteriormente indicado (ejemplos 1-1a a 1-18a, 2-1a a 2-8a, 3-1a a 3-4a, 4-1a a 4-4a, 5-1a, 6-1a, 7-1a, 7-2a, 8-1a, 9-1a, 10-1a a 10-7a, 11-1a, 12-1a, 13-1a, 14-1a, 15-1a, 16-1a, 17-1a, 18-1a, 19-1a, 20-1a, 21-1a, 22-1a, 23-1a, 24-1a a 24-4a, 25-1a a 25-3a y 26-1a). Los resultados del ensayo mostraron que la totalidad de estos compuestos tienen actividad de unión que muestra valores de IC₅₀ desde 0,0021 µM a 0,4307 µM. Por ejemplo, la tabla siguiente muestra los valores IC₅₀ específicos para algunos de estos compuestos:

Ejemplo N°	IC ₅₀ de unión a CRTH2 humano (µM)
1-1a	0,013
1-2a	0,3855
1-3a	0,2341
1-4a	0,0164
1-5a	0,2248
1-6a	0,397
1-7a	0,0357
1-8a	0,4307
1-9a	0,2769

ES 2 378 755 T3

1-10a	0,1194
1-11a	0,2912
1-12a	0,0533
1-13a	0,205
1-14a	0,0432
1-15a	0,2624
1-16a	0,0059
1-17a	0,381
1-18a	0,2639
2-1a	0,0121
2-2a	0,0978
2-3a	0,0786
2-4a	0,2531
2-5a	0,0112
2-6a	0,0502
2-7a	0,1658
2-8a	0,0434
3-1a	0,1449
3-2a	0,3695
3-3a	0,0103
3-4a	0,1942
4-1a	0,0992
4-2a	0,0391
4-3a	0,0372
4-4a	0,0539
5-1a	0,0031
6-1a	0,0025
7-1a	0,0026
7-2a	0,0029
8-1a	0,0033
9-1a	0,0126
10-1a	0,0025
10-2a	0,0029
10-3a	0,0021
10-4a	0,0047
10-5a	0,0024
10-6a	0,0033
10-7a	0,0125
11-1a	0,0078
12-1a	0,022
13-1a	0,0073
14-1a	0,0062
15-1a	0,0123
16-1a	0,0698
17-1a	0,0556
18-1a	0,0286
19-1a	0,007
20-1a	0,0035
21-1a	0,2775
22-1a	0,0801
23-1a	0,0395
24-1a	0,0381
24-2a	0,0457
24-3a	0,0622
24-4a	0,1461
25-1a	0,022
25-2a	0,1424
25-3a	0,0404
26-1a	0,0163

Ensayo de Flujo de Calcio utilizando Lector de Placas de Formación de Imagen Fluorométrica (FLIPR)**Condiciones del cultivo de células:**

Se transfectaron células CHO-K1 previamente transfectadas con G-alfa 16 subsiguientemente con receptor CRTH2 humano y el gen de resistencia a neomicina. Después de selección en 800 µg/mL G418 (geneticina), se ensayaron clones individuales en cuanto a su expresión de receptor basándose en tinción con CRTH2 IgG anti-humano, seguido de ensayo de su respuesta a 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina D₂ (DK-PGD₂) (ligando) en el ensayo de flujo Ca²⁺. Se clonaron a continuación clones positivos por limitación del clonado en dilución. Las células transfectadas fueron cultivadas en medio de Ham F-12 suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2 mM de glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin, 200 µg/mL de higromicina B, y 800 µg/mL G418 (geneticina). Las células fueron recogidas con tripsina-EDTA (tripsina-ácido etilendiamintetraacético) y se contearon utilizando reactivo ViaCount® (de la firma Guava Technologies, Inc. que contiene dos colorantes de unión a ADN que posibilitan que el usuario del reactivo distinga entre células viables y no viables). El volumen de la suspensión de células fue ajustado a 2,5x10⁵ células/mL con medio de crecimiento completo. Se dispensaron partes alícuotas de 50 µL en microplacas negro/transparente de 384 pocillos de BD Falcon™ (de BD Biosciences, división de Becton, Dickinson and Company) y las microplacas fueron colocadas en un incubador de CO₂ a 37°C durante toda la noche. Al día siguiente, las microplacas fueron utilizadas en el ensayo.

Carga del colorante y ensayo:

Se preparó un tampón de carga que contenía colorante (del kit de ensayo FLIPR® Calcium 3 de Molecular Devices, división de MDS Analytical Technologies y MDS Inc.) disolviendo el contenido de una botella en 200 mL de Solución Salina Equilibrada de Hank conteniendo 20 mM de HEPES (4-(ácido 2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico) y 2,5 mM de probenecida. El medio de crecimiento fue retirado de las placas de células y se añadió a cada pocillo 25 µL de Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS) conteniendo 20 mM HEPES, 0,05% BSA y se añadió a cada pocillo 2,5mM de probenecida seguido de 25µL de colorante diluido utilizando un dispensador Multidrop. Las placas fueron incubadas a continuación durante 1 hora a 37°C.

Durante la incubación, las placas con compuestos de prueba fueron preparadas añadiendo 90 µL de HBSS/20 mM HEPES/0,005% tampón de BSA a los 2 µL de compuestos diluidos en serie. Para preparar compuestos diluidos en serie, se disolvieron 20 mM de materiales de compuestos en un 100% de DMSO. La placa de dilución del compuesto se dispuso del modo siguiente: el pocillo # 1 recibió 5 µL de compuesto más 10 µL de DMSO. Los pocillos 2-10 recibieron 10 µL de DMSO. Se mezclaron 5 µL y se transfirieron del pocillo #1 al pocillo #2. Se continuaron diluciones en serie 1: 3 en 10 etapas. Se transfirieron 2 µL de compuesto diluido en pocillos duplicados de una "placa de ensayo" de 384 pocillos y, a continuación, se añadieron 90 µL de tampón.

Después de la incubación, tanto las placas de células como las "placas de ensayo" fueron llevadas al lector de placas de imagen fluorométrica (FLIPR®) y 20 µL de los compuestos diluidos se transfirieron a las placas de células por el FLIPR®. Las placas fueron incubadas a continuación, durante 1 hora, a temperatura ambiente. Después de 1 hora de incubación, las placas se devolvieron al FLIPR® y se añadieron a las placas de células 20 µL de ligando concentrado 4,5X. Durante el ensayo se tomaron lecturas de fluorescencia, simultáneamente, de todos los 384 pocillos de la placa de células cada 1,5 segundos. Se tomaron cinco lecturas para establecer una línea base estable, a continuación se añadieron 20 µL de muestra rápidamente (30 µL/seg) y de forma simultánea a cada pocillo de la placa de células. La fluorescencia fue controlada de manera continua antes, durante, y después de la adición de muestra, durante un tiempo total transcurrido de 100 segundos. Las respuestas (incremento de fluorescencia pico) en cada pocillo, después de la adición de agonista, fueron objeto de determinación. La lectura de fluorescencia inicial de cada pocillo antes de la estimulación de ligando se utilizó como valor de línea base cero para los datos de dicho pocillo. Las respuestas fueron expresadas como % de inhibición del control del tampón. El valor IC₅₀, definido como concentración de un compuesto requerida para la inhibición del 50% del control de tampón, fue calculado ajustando los datos de inhibición percentual para 10 concentraciones a un modelo sigmoidal dosis-respuesta (logística de 4 parámetros) utilizando un programa de software Genedata Screener® Condoceo [de Genedata AG, modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

Se comprobaron compuestos representativos comprobados en el ensayo de unión utilizando el ensayo FLIPR® antes mencionado. Los resultados del ensayo FLIPR® mostraron que la totalidad de los compuestos representativos comprobados en este ensayo tienen actividad mostrando valores de IC₅₀ comprendidos entre 0,0003 µM a 34,815 µM.

Ensayo de producción de IL-13 inducido por DK-PGD₂ en células Th2

Se aplicó una inhibición de 13, 14-dihidro-15-ceto Prostaglandina D₂ por la producción de IL-13 inducido por (DK-PGD₂) en células T helper tipo 2 (Th2) para evaluar la potencia celular del compuesto.

Se establecieron cultivos de células Th2 a partir de sangre de voluntarios humanos sanos, de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se aislaron, en primer lugar, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de 50 mL de sangre fresca por centrifugación de gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, seguido de la purificación de células CD4⁺ utilizando un Kit II de aislamiento de células T CD4⁺ (de Miltenyi Biotec Inc.). Las células T CD4⁺ fueron diferenciadas a continuación a células Th2 cultivando las células en medio X-VIVO 15[®] (de Cambrex BioScience Walkersville Inc.) conteniendo un 10% de suero AB humano (suero de sangre tipo AB de Invitrogen Corporation), 50 U/mL de interleuquina-2 humana recombinante (rhIL-2) (de la firma PeproTech Inc.) y 100 ng/mL de interleuquina-4 (rhIL-4) humana recombinante (de PeproTech Inc.) durante 7 días. Las células Th2 fueron aisladas utilizando un Kit CD294 (CRTH2) MicroBead (de Miltenyi Biotec Inc.) y amplificadas en el medio X-VIVO 15[®] conteniendo un 10% de suero humano AB y 50 U/mL de rhIL-2 durante un tiempo de 2 a 5 semanas. En general, del 70% a 80% de las células Th2 utilizadas en el ensayo son CRTH2-positivas cuando se analiza por selección de células activadas por fluorescencia utilizando el anticuerpo BM16 (tal como se ha descrito) conjugado a ficoeritrina (PE).

Para determinar la potencia inhibitoria celular, se incubaron compuestos a varias concentraciones con $2,5 \times 10^4$ células Th2 y 500 nM DK-PGD₂ durante 4 horas a 37°C en 200 µL del medio X-VIVO 15[®] conteniendo un 10% de suero AB humano. Se detectó la producción de IL-13 al medio por ensayo ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) utilizando un Kit "Instant EDSA™" (de Bender MedSystems Inc.), de acuerdo con el procedimiento sugerido por el suministrador. La producción espontánea de IL-13 por células Th2 fue determinada en ausencia de estimulación DK-PGD₂ y el valor fue restado del correspondiente a la presencia de cada compuesto en cuanto a la inhibición percentual y cálculos de IC₅₀.

La inhibición percentual de producción de interleuquina 13 (IL-13) para un compuesto a varias concentraciones fue calculada de acuerdo con la siguiente fórmula, $[1 - (\text{producción de IL-13 en presencia de compuesto}) / (\text{producción de IL-13 en presencia de 0,15\% DMSO})] \times 100$. El valor IC₅₀, definido como concentración de un compuesto requerido para la inhibición al 50% de producción de IL-13, se calculó ajustando los datos de inhibición percentual para 7 concentraciones a un modelo sigmoidal dosis-respuesta (logística de 4 parámetros) en el programa de adición Excel con software XLfit[®] [ID Business Solutions Ltd., modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

Se comprobaron compuestos representativos comprobados en el ensayo de unión utilizando el anterior ensayo de producción de IL-13 inducida por DK-PGD₂. Los resultados del ensayo de producción de IL-13 inducida por DK-PGD₂ mostraron que la totalidad de los compuestos representativos comprobados en este ensayo tienen actividad en la inhibición de la producción de IL-13, mostrando valores de IC₅₀ comprendidos entre 0,0003 µM a 0,309 µM.

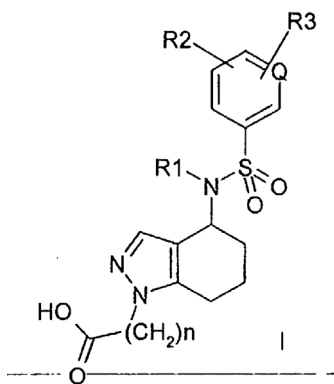
Por lo tanto, los compuestos de la presente invención poseen una utilidad específica, sustancial y creíble, dado que los compuestos controlados muestran cierta actividad, por lo menos en uno de los tres ensayos anteriores (es decir, unión en el receptor CRTH2), y por lo tanto pueden ser útiles como antagonistas en el tratamiento de enfermedades y alteraciones asociadas con este receptor como asma.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y alteraciones asociadas con la modulación de receptores CRTH2, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I a un ser humano o a un animal. Es preferible un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o desorden inflamatorio o alérgico. Estas enfermedades o desórdenes pueden incluir (sin que ello sea limitativo) asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), inflamación alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

La presente invención está también dirigida a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en combinación o en asociación con otros medicamentos o agentes activos para el tratamiento de enfermedades y alteraciones inflamatorias o alérgicas. En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de dichas enfermedades o alteraciones, comprendiendo la administración a un humano o a un animal simultáneamente, secuencialmente o separadamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y otro medicamento o agente activo (tal como otro agente o medicamento antiinflamatorio o antialérgico). Estos otros medicamentos o agentes activos pueden tener igual, similar o completamente diferente modo de acción. Entre los otros medicamentos o agentes activos adecuados se pueden incluir, sin que ello sea limitativo: agonistas Beta2-adrenérgicos, tales como albuterol o salmeterol; corticoesteroides, tales como dexametasona o fluticasona; antihistaminas, tales como loratidina; antagonistas de leucotrienos, tales como montelukasto o zafirlucasto; terapias anticuerpos anti-IgE, tales como omalizumabo; antiinfecciosos, tales como ácido fusídico (particularmente para el tratamiento de dermatitis atópica); antifúngicos, tales como clotrimazol (particularmente para el tratamiento de dermatitis atópica); inmunosupresores, tales como tacrolimus y pimecrolimus; otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores, tales como antagonistas DP; inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, tales como cilomilast; medicamentos que modulan la producción de citoquinas, tales como inhibidores de enzimas de conversión TNF-alfa (TACE); medicamentos que modulan la actividad de las citoquinas de Th2 IL-4 y IL-5, tales como anticuerpos monoclonales bloqueantes y receptores solubles; agonistas PPAR-gama, tales como rosiglitazona; e inhibidores de 5-lipoxigenasa, tales como zileuton.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo, en la que:

Q es carbono o nitrógeno;

R1 es hidrógeno o C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno;

R2 y R3 están unidos al anillo que contiene Q por sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo; y R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

(1) hidrógeno;

(2) halógeno;

(3) -NH₂;

(4) -NO₂;

(5) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,

(6) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

(7) C₂₋₇ alqueno;

(8) C₂₋₇ alquino;

(9) C₁₋₇ alcanoilo;

(10) C₁₋₇ alcoxi;

(11) C₃₋₇ cicloalcoxi;

(12) heterocicloalquilo inferior;

(13) heterocicloalquilo inferior;

(14) C₁₋₇ alquilsulfanilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfanilo o heterocicloalquilsulfanilo inferior;

(15) C₁₋₇ alquilsulfinilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfinilo o heterocicloalquilsulfinilo inferior;

(16) C₁₋₇ alquilsulfonilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo o heterocicloalquilsulfonilo inferior;

(17) C₁₋₇ alquilcarbonilamino;

(18) C₁₋₇ alquilsulfonilamino;

(19) C₁₋₇ dialquilamino, y

(20) C₁₋₇ trialquilsililo;

en la que, como mínimo, uno de R2 ó R3 es una fracción distinta de hidrógeno, y n es 1 ó 2,

en el que

"heterocicloalquilo inferior" se refiere a una fracción de anillo no aromático parcialmente no saturado o saturado que tiene de 3 a 7 átomos de anillo unidos entre sí para formar una estructura de átomos de anillo, en la que uno, dos o tres de los átomos de anillo es un heteroátomo, mientras que los átomos de anillo restantes son átomos de carbono;

"heterocicloalquilo inferior" se refiere a una fracción R'-O-, en la que R' es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior;

"heterocicloalquilsulfanilo inferior" se refiere a una fracción -S-R, en la que R es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior;

"heterocicloalquilsulfinilo inferior" se refiere a una fracción -S(O)-R, en la que R es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior; y

"heterocicloalquilsulfonilo inferior" se refiere a una fracción -S(O)₂-R, en la que R es heterocicloalquilo inferior tal como se ha definido en lo anterior.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que es un (R)-enantiómero.

3. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en el que Q representa carbono.

4. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R1 es hidrógeno o alquilo inferior no sustituido.

5. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R2 y R3 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno;
- (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,
- (3) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₇ alquilo;
- (4) C₂₋₇ alquenoilo;
- (5) C₂₋₇ alquinoilo;
- (6) C₁₋₇ alcenoilo;
- (7) C₁₋₇ alcoxi
- (8) C₃₋₇ cicloalcoxi;
- (9) C₁₋₇ alquilsulfonilo, C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo, o heterocicloalquilsulfonilo inferior;
- (10) C₁₋₇ alquilcarbonilamino;
- (11) C₁₋₇ alquilsulfonilamino;
- (12) C₁₋₇ dialquilamino; y
- (13) C₁₋₇ trialkilsililo.

6. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R2 y R3 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno;
- (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,
- (3) C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₇ alquilo;
- (4) C₁₋₇ alcoxi
- (5) C₃₋₇ cicloalcoxi; y
- (6) C₁₋₇ alquilsulfonilo, ó C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo.

7. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R2 y R3 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno;
- (2) C₁₋₇ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, y
- (3) C₁₋₇ alquilsulfonilo, ó C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo.

8. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R2 y R3 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, C₁₋₇ alquilsulfonilo y C₃₋₇ cicloalquilsulfonilo.

9. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R2 ó R3 es trifluorometil.

10. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R2 ó R3 está unido a la posición 3 y el otro está unido a la posición 5 en el anillo que contiene Q.

11. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- ácido [(R)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(3,5-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(2,4-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(4-Metil-3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(3,5-Dimetil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(3-Bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(4-Bromo-3-fluoro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(4-Bromo-3-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(4-Bromo-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [(R)-4-(3-Metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(2,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(3-Metansulfonil-bencensulfonilamina)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(4-Metoxi-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [(R)-4-(3,5-Bis-metansulfonil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido [4-(3-Cloro-4-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- ácido 3-[(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- ácido {(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-cloro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- ácido {(R)-4-[(2-Cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- ácido {(R)-4-[(3-Bromo-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- ácido {(R)-4-[(3,5-Dibromo-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- ácido {(R)-4-[(3,5-Di-tert-butil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- ácido 3-[(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;

- ácido [4-(3-etoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido [4-(5-Bromo-6-etoxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido [4-(5-Bromo-6-ciclopentiloxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido [4-(3-Isopropoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 5 ácido ((R)-4-[(3-cloro-4-ciclopentiloxi-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(5-Bromo-6-ciclobutoxi-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(5-Bromo-6-isopropoxi-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(5-Bromo-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 10 ácido ((R)-4-(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-(3-Ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 15 ácido ((R)-4-[(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-ciclopentilsulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-Ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 20 ácido ((R)-4-{Metil-[3-(propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-{Metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido 3-((R)-4-{Metil-[3-(propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
 25 ácido 3-((R)-4-[(3-Ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
 ácido 3-((R)-4-{Metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
 ácido ((R)-4-[(3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 30 ácido [4-(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 35 ácido ((R)-4-[(3-(1-etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-trifluorometil-5-trimetilsilanil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-ciclopentil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 40 ácido ((R)-4-[(3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido [4-(3-acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido [4-(3-metansulfonilamino-bencensulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido ((R)-4-[metil-(3-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-bencensulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-(Isopropil-metil-amino)-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 45 ácido ((R)-4-[(3-Dimetilamino-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido ((R)-4-[(3-Dietilamino-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 ácido [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 50 ácido [4-(3-Metil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 ácido [4-(3-Isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético; y
 ácido ((R)-4-[(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético.

12. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 55 etil éster del ácido ((R)-4-(3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(3,5-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(2,4-Dicloro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(4-Metil-3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 60 etil éster del ácido [4-(3,5-Dimetil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-Bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(4-Bromo-3-fluoro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(4-Bromo-3-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(4-Bromo-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 65 etil éster del ácido [4-(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido ((R)-4-(3-Metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;

- etil éster del ácido [4-(2,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido [4-(3-Metansulfonil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido [4-(4-Metoxi-3-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 5 etil éster del ácido [(R)-4-(3,5-Bis-metansulfonil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido [4-(3-Cloro-4-metil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- metil éster del ácido 3-[(R)-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-cloro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(2-Cloro-4-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- 10 etil éster del ácido {(R)-4-[(4-Bromo-2-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Bromo-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-Dibromo-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3,5-Di-tert-butil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- 15 metil éster del ácido 3-[(R)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- etil éster del ácido [4-(3-etoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido [4-(5-Bromo-6-etoxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido [4-(5-Bromo-6-ciclopentiloxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 20 etil éster del ácido [4-(3-Isopropoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-cloro-4-ciclopentiloxi-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(5-Bromo-6-ciclobutoxi-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- 25 etil éster del ácido {(R)-4-[(5-Bromo-6-isopropoxi-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido ((R)-4-[(5-Bromo-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- etil éster del ácido [(R)-4-(3-metansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 30 etil éster del ácido { (R)- 4-[(3- metansulfonil- 5- trifluorometil- bencensulfonil)-metil- amino]- 4,5,6,7- tetrahidro-indazol- 1-il}-acético;
- etil éster del ácido [(R)-4-(3-etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido [(R)-4-(3-Etansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido [(R)-4-(3-Ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 35 acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-fluoro-5-trifluoro-metil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Etilsulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- 40 etil éster del ácido { (R)- 4-[(3- etansulfonil- 5- trifluorometil- bencensulfonil)-metil- amino]- 4,5,6,7- tetrahidro- indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Ciclopentilsulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido { (R)- 4-[(3- etansulfonil- 5- trifluorometil- bencensulfonil)-metil- amino]- 4,5,6,7- tetrahidro- indazol-1-il}-acético;
- 45 etil éster del ácido {(R)-4-[(3-Ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido ((R)-4-[Metil-[3-(propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- etil éster del ácido ((R)-4-[Metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 50 metil éster del ácido 3-((R)- 4-(Metil-[3-(propan- 2- sulfonil)- 5- trifluorometil- bencensulfonil]-amino)- 4,5,6,7-tetrahidro- indazol-1-il)-propiónico;
- etil éster del ácido 3-[(R)-4-[(3-Ciclopentansulfonil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- 55 metil éster del ácido 3-((R)-4-[Metil-[3-(2-metil-propan-2-sulfonil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
- etil éster del ácido [(R)-4-(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- 60 etil éster del ácido [4-(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-isopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- etil éster del ácido {(R)-4-[(3-isopropenil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- 65 acético;

- etil éster del ácido ((*R*)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido ((*R*)-4-{metil-[3-(1-metilen-propil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético;
- 5 etil éster del ácido ((*R*)-4-{[3-(1-etil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-etinil-5-trifluorometil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido { (*R*)- 4-[Metil-(3- trifluorometil- 5- trimetilsilanil- bencensulfonil)-amino]- 4,5,8,7- tetrahydro-indazol- 1-il}-acético;
- 10 etil éster del ácido {(*R*)-4-[(3-ciclopentil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético;
 etil éster del ácido {(*R*)-4-[(3-acetil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético;
 etil éster del ácido ((*R*)-4-{[3-(1,1-difluoro-etil)-5-trifluoro-metil-bencensulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético;
- 15 etil éster del ácido [4-(3-nitro-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-amino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-acetilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético;
 etil éster del ácido [4-(3-metansulfonilamino-bencensulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético; y
 metil éster del ácido {(*R*)-4-[(3-ciclopropil-5-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético.
- 20
13. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 metil éster del ácido 2-{{(*R*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-2-metilpropiónico;
 25 ácido 2-{{(*R*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-2-metilpropiónico; y
 etil éster del ácido [4-(3- trifluorometil- 5- trimetilsilaniletinil-bencensulfonilamino)-4,5,6,7- tetrahydro- indazol- 1- il]-acético.
14. Compuesto farmacéutico que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30
15. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su utilización como sustancia activa terapéutica para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tratables por antagonistas receptores CRTH2.