

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 948**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/56** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09780166 .6**  
96 Fecha de presentación: **06.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2307383**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Ácidos aminotetrahidroindazoloacéticos**

30 Prioridad:  
**15.07.2008 US 80706 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.09.2012**

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

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

74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

ES 2 386 948 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

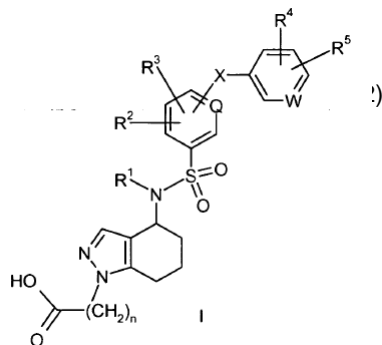
## DESCRIPCIÓN

## Ácidos aminotetrahidroindazoloacéticos

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

- 5 El documento de patente internacional WO 2005 054 232, da a conocer derivados del ácido indol-1-acético, del ácido imidazol-1-acético y del ácido bencimidazol-1-acético, de utilidad para el tratamiento de trastornos respiratorios. El documento de patente internacional WO2005 040 114, da a conocer compuestos que tienen actividad antagonista de CRTH2. El documento de patente internacional WO 2006 034 418, da a conocer ácidos benzimidazolacéticos, los cuales exhiben antagonismo del receptor CRTH2, y los usos de éstos.
- 10 La prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), es la prostaglandina mayor producida mediante la activación de células mastocitos, y se ha implicado en la patogénesis de enfermedades alérgicas, tales como el asma alérgica y la dermatitis atópica. La molécula del receptor quimioatrayente homólogo expresada células del tipo T-helper (CRTH2), es uno de los receptores de prostaglandina D<sub>2</sub>, y se expresa en las células afectoras involucradas en la inflamación alérgica, tales como las células T-helper del tipo 2 (Th<sub>2</sub>) (linfocitos T colaboradores del tipo 2), eosinófilos y basófilos, (Nagata et al., FEBS Lett 459: 195-199, 1999). Se mostrado que media en la quimiotaxis estimulada mediante de las células Th3, eosinófilos y basófilos (Hirai et al., J Exp Med 193: 255-261, 2001). Adicionalmente, además, la CRTH2, media en la explosión respiratoria y la desgranulación de eosinófilos (Gervais et al., J Allergy Clin Immunol 108: 982-988, 2001), induce la producción de citocinas proinflamatorias en células Th2 (Xue et al., J Immunol 175: 6531-6536), y mejora la liberación de histamina de los basófilos (Yoshimura-Uchiyama et al., Clin Exp Allergy 34:1283-1290). Se ha mostrado que, variantes de secuencias del gen que codifica a la CRTH2, las cuales influyen en la estabilidad de su mRNA, se encuentran asociadas con el asma (Huang et al., Hum Mol Genet 13, 2691-2697, 2004). Un número creciente de células T circulantes, que expresan CRTH2, se han correlacionado, también, con la gravedad de la dermatitis atópica (Cosmi et al., Eur J Immunol 30, 2972-2979, 2000). Estos descubrimientos, sugieren el hecho de que, la CRTH2, juega un rol interpretativo inflamatorio, en las enfermedades alérgicas. Así, por lo tanto, se cree que, los antagonistas de CRTH2, son de utilidad para el tratamiento de trastornos tales como el asma, la inflamación alérgica, la COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica.
- 25

La invención, se refiere a compuestos de la fórmula I:



- 30 y a sales y ésteres de éste, farmacéuticamente aceptables, en donde, Q, W, X, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> y n, se definen en la descripción detallada, y en las reivindicaciones. Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere a procedimientos para la fabricación y el uso de los compuestos de la fórmula I, así como a composiciones farmacéuticas, las cuales contienen tales tipos de compuestos. Los compuestos de la fórmula I, son antagonistas al receptor CRTH2, y pueden ser de utilidad, en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con tal receptor, tal como el asma.

- 35 A menos de que se indique de otro modo, los siguientes términos específicos y frases específicas que se utilizan en la descripción, se definen del siguiente modo:

El término "porción", se refiere a un átomo a un grupo de átomos químicamente enlazados, el cual se encuentra unido a otro átomo o molécula, mediante uno o dos eslabones químicos, formado, con ello, parte de la molécula. Así, por ejemplo, las variables R<sup>1</sup> - R<sup>5</sup> de la fórmula I, se refieren a porciones que se encuentran unidas a la estructura núcleo de la fórmula I, mediante un enlace covalente.

- 40 En referencia a una porción particular, con uno o más átomos de hidrógeno, el término "sustituido", se refiere al hecho de que, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de dicha porción, se encuentra reenlazado por otro sustituyente o porción. Así, 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 (tal y como se define abajo, a continuación), se encuentra reemplazado por una o más porciones de halógeno (a saber, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, clorometilo,

etc.). De una forma similar, el término "cicloalquilo inferior sustituido por alquilo inferior", se refiere al hecho de que, uno o más átomos de cicloalquilo inferior (según se define abajo, a continuación", se encuentra reemplazado por uno o más alquilos inferiores (a saber, 1-metil-ciclopropilo, 1-etil-ciclopropilo, etc.).

5 El término "opcionalmente sustituido", se refiere al hecho de que, uno o más átomos de hidrógeno de una porción (con uno o más átomos de hidrógeno), puede encontrarse sustituida, aunque no necesariamente, con otro sustituyente.

El término "alquilo", se refiere a una porción hidrocarburo alifático, de cadena lineal o de cadena ramificada, saturado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. En formas particulares de presentación, el alquilo, tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

10 El término "alquilo inferior", se refiere a una porción alquilo, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. En formas particulares de presentación, el alquilo inferior, tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y en otras formas particulares de presentación, el alquilo inferior, tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos alquilos inferiores, incluyen a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo y tert.-butilo.

15 El término "cicloalquilo inferior", se refiere a una porción de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, unidos conjuntamente, para formar una estructura de anillo. Los ejemplos de cicloalquilos, incluyen a los ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "heteroátomo", se refiere a nitrógeno, oxígeno, ó azufre.

20 El término "heterocicloalquilo inferior", se refiere a una porción de anillo, de hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, unidos conjuntamente, para formar una estructura de anillo, en donde, uno, dos o tres átomos del anillo, es un heteroátomo, mientras que, el resto de los átomos del anillo, son átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclos inferiores, incluyen a los piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y tetrahidropiran-4-ilo.

25 El término "alcoxi inferior", se refiere a la porción -O-R, en donde, R, es alquilo inferior, de la forma que se ha definido previamente, arriba. Los ejemplos de alcoxi inferior, incluyen a los metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y tert.-butoxi.

El término "cicloalcoxi inferior", se refiere a la porción -O-R, en donde, R, es un cicloalquilo inferior, de la forma que se ha definido previamente, arriba. Los ejemplos de porciones cicloalcoxi inferior, incluyen a los ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, y ciclohexoxi.

30 El término "heterocicloalquilo inferior", se refiere a la porción R-O, en donde, R, es un heterocicloalquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo de heterocicloalquilo inferior, es el tetrahidropiran-4-iloxi.

El término "alcanoílo inferior", se refiere a la porción -C(O)-R, en donde, R, es alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo de alcanoílo inferior, es acetilo.

35 El término "alquilsulfanilo inferior", se refiere a la porción -S-R, en donde, R, es alquilo, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Los ejemplos de alquilsulfanilos inferiores, incluyen al metilsulfanilo y al etilsulfanilo.

El término "cicloalquilsulfanilo inferior", se refiere a una porción -S-R, en donde, R, es cicloalquilo, de la forma que se ha definido previamente, arriba. Los ejemplos de cicloalquilsulfanilos inferiores, incluyen a los ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo y ciclopentilsulfanilo.

40 El término "alquilsulfinito inferior", se refiere a la porción -S(O)-R, en donde, R, es alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Los ejemplos alquilsulfinitos inferiores, incluyen al metilsulfinito y al etilsulfinito.

El término "cicloalquilsulfinito inferior", se refiere a la porción -S(O)-R, en donde, R, es cicloalquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Los ejemplos de cicloalquilsulfinitos inferiores, incluyen a los ciclopropilsulfinito, ciclobutilsulfinito y ciclopentilsulfinito.

45 El término alquilsulfonilo inferior", se refiere a la porción -S(O)<sub>2</sub>-R, en donde, R, es alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Los ejemplos de alquilsulfonilos inferiores, incluyen al metilsulfonilo y al etilsulfonilo.

El término "cicloalquilsulfonilo inferior", se refiere a la porción -S(O)<sub>2</sub>-R, en donde, R, es cicloalquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Los ejemplos de cicloalquilsulfonilos inferiores, incluyen a los ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo y ciclopentilsulfonilo.

50 El término "alquilamino inferior", se refiere a la porción -N(H)(R), en donde, R, es alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo de alquilamino inferior, es metilamino.

El término "dialquilamino inferior", se refiere a la porción  $-N(R)(R')$ , en donde, R y R', son alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo de dialquilamino inferior, es dimetilamino.

El término "carbamoilo inferior" se refiere a la porción  $-C(O)-NH_2$ .

5 El término "alquilaminocarbonilo inferior, se refiere a la porción  $-C(O)-N(H)(R)$ , en donde, R, es alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo de alquilaminocarbonilo inferior, es el metilaminocarbonilo.

El término "dialquilaminocarbonilo inferior, se refiere a la porción  $-C(O)-N(R)(R')$ , en donde, R y R', son alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo de dialquilaminocarbonilo inferior, es el dimetilaminocarbonilo.

10 El término "alquilcarbonilamino inferior", se refiere a la porción  $-N(H)-C(O)-R$ , en donde, R, es alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo de alquilcarbonilamino inferior, es el metilcarbonilamino.

El término "trialquilsililo inferior", se refiere a la porción  $-Si(R)(R')(R)$ , en donde, R, R' y R", son alquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Un ejemplo trialquilsililo inferior, es el trimetilsililo.

El término "halógeno", se refiere a la porción fluoro, cloro, bromo ó yodo.

15 A menos de que se indique de otro modo, el término "hidrógeno" ó "hidro", se refiere a un átomo de hidrógeno (-H) y no a  $H_2$ .

A menos de que se indique de otro modo, el término "un compuesto de la fórmula" ó "un compuesto de fórmula" ó "compuestos de la fórmula" ó "compuestos de fórmula", se refiere a cualquier compuesto seleccionado de entre el género de compuestos, según se definen mediante la fórmula (incluyendo a una sal o éster, farmacéuticamente aceptable, de cualquiera de estos compuestos).

25 El término "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, los cuales no sean no deseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista. Las sales, pueden formarse con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y por el estilo, de una forma preferible, el ácido clorhídrico, y los ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido el ácido p-toluenosulfónico, la N-acetilcisteína y por el estilo. Adicionalmente, además, estas sales, pueden prepararse a partir de la adición de una base orgánica o una base inorgánica, al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y por el estilo. Las sales derivadas de ácidos orgánicos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas, incluyendo a las aminas de origen natural, a las aminas cíclicas y a las resinas básicas intercambiadoras de iones, tales como las resinas de isopropilamina, de trimetilamina, de dietilamina, de trietilamina, de tripropilamina, de etanolamina, de lisina, de arginina, de N-etilpiperidina, de piperidina y de poliamina y por el estilo.

40 Los compuestos de la presente invención, pueden presentarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención, pueden también encontrarse presentes en formas de ésteres farmacéuticamente aceptables (como, por ejemplo, los ésteres de metilo y de etilo de los ácidos de la fórmula I, a ser utilizados como profármacos). Los compuestos de la presente invención, pueden también solvatare, a saber, hidratarse. La solvatación, puede efectuarse durante el transcurso del procedimiento de fabricación, o ésta puede tener lugar, a saber, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de compuestos inicialmente anhidros de la fórmula I (hidratación).

45 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace o unión de sus átomos o del orden de disposición de sus átomos, en el espacio, se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en el orden de disposición de sus átomos, en el espacio, se denominan "estereoisómeros". Los diastómeros, son estereoisómeros con una configuración opuesta, en uno o en más centros quirales, los cuales no son enantiómeros. Los estereoisómeros que portan uno o más centros asimétricos, los cuales no son imágenes no sobrepuestas en el espejo, la una con respecto a la otra, se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro simétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono se encuentra unido a cuatro diferentes grupos, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero, puede caracterizarse mediante la configuración absoluta de su centro o centros asimétricos, y se describe mediante las reglas de R-secuenciación o de S-secuenciación de Cahn, Ingold y Prelog, o mediante la forma mediante la cual gira el plano de luz polarizada y designado como dextrógiratorio o levógiratorio (a saber, como (+)isómeros ó (-)isómeros, respectivamente. Un compuesto quiral, puede existir o bien ya sea como un enantiómero individual, o bien ya se a como una mezcla de éstos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros, se denomina "mezcla racémica".

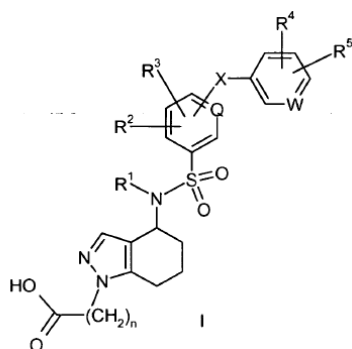
El término “una cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto, significa una cantidad de compuesto, la cual es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad, o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva, se encuentra dentro de los conocimientos del arte de la técnica especializada. La cantidad o dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la presente invención, puede variar dentro de unos amplios límites, y ésta puede determinarse de una forma conocida en el arte de la técnica especializada. Dicha dosificación, se ajustará a los requerimientos individuales de cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos específicos que sean de interés, la ruta o vía de administración, la condición o trastorno que se esté tratando, así como el paciente que se esté tratando. De una forma general, en el caso de la administración oral o parenteral a humanos adultos, los cuales tengan un peso de aproximadamente 70 kg, puede ser apropiada una dosificación diaria comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 5,000 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1,000 mg, o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg, si bien, los límites inferior y superior, pueden sobrepasarse, cuando sea indicado. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosis individual, o en dosis divididas, o para la administración parenteral, ésta puede proporcionarse como una infusión continua.

El término “portador farmacéuticamente aceptable” (o “soporte farmacéuticamente aceptable”), pretende incluir cualesquiera y todos los materiales que sean compatibles con la administración farmacéutica, incluyendo a los disolventes, medios de dispersión, agentes de recubrimiento, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos del retardo de la absorción, y otros materiales o compuestos que sean compatibles con la administración farmacéutica. Se contempla el uso de cualesquier medio o agente convencionales, en la presente invención, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que el citado cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo. En las composiciones, pueden también incorporarse compuestos activos suplementarios.

Los portadores o soportes farmacéuticos de utilidad, para la preparación de las composiciones aquí presentadas, pueden ser sólidos, líquidos o gases; así, de este modo, las composiciones, pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, materias en polvo, formulaciones totalmente recubiertas o protegidas (como, por ejemplo, mediante su ligado en resinas intercambiadoras de iones o cargadas en vesículas de proteínas – líquidos), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, y por el estilo. El portador o soporte, puede seleccionarse de entre los varios aceites, incluyendo a aquéllos de origen del petróleo, de origen vegetal o de origen sintético, como, por ejemplo, el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de soja, el aceite mineral, el aceite de sésamo, y por el estilo. El agua, las soluciones salinas, la dextrosa acuosa, y los glicoles, son portadores o soportes líquidos preferidos, de una forma (cuando son isotónicos con la sangre), para soluciones inyectables. Así, por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa, comprenden soluciones acuosas, estériles, del ingrediente o ingredientes activos, los cuales se preparan procediendo a disolver el ingrediente o ingredientes activos sólidos, en agua, para producir una solución acuosa, y convirtiendo la solución en estéril. Los excipientes farmacéuticamente apropiados, incluyen al almidón, la celulosa, el talco, la glucosa, la lactosa, el talco, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la sílice, el estearato magnésico, el estearato sódico, el monoestearato de glicerol, el cloruro sódico, la lecha descremada deshidratada, la glicerina, el propilenglicol, el agua, el etanol, y por el estilo. Las composiciones, pueden someterse a aditivaciones farmacéuticas convencionales, tales como con conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y por el estilo. Los portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, y su formulación, se encuentran descritos en Remington's pharmaceutical Science, por parte de E. W. Martin. Tales tipos de composiciones, en cualquier caso, contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto activo, conjuntamente un portador o soporte apropiado, de tal forma que se prepare la forma de dosificación apropiada para la administración apropiada al destinatario.

En la práctica, el procedimiento de la presente invención, una cantidad efectiva de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención, o una combinación de los compuestos de la presente invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de esto, se administra vía cualesquiera de los procedimientos usuales aceptables, que se conocen el arte de la técnica especializada, bien ya sea individualmente, o bien ya sea en combinación. Los compuestos o composiciones, pueden así administrarse oralmente (como por ejemplo, a través de la cavidad bucal), subsiguientemente, parenteralmente (como por ejemplo, intramuscularmente, intravenosamente, o subcutáneamente), rectalmente (como por ejemplo, mediante supositorios o lavativas), transdermalmente (como por ejemplo, mediante electroporación en la piel), o mediante inhalación (como por ejemplo, mediante aerosoles), y la forma de dosificaciones sólidas, líquidas o gaseosas, incluyendo a las tabletas y a las suspensiones. La administración, puede conducirse en una forma de dosificación unitaria individual, con una terapia continua, o en una forma de dosificación individual “ad limitum”. La composición terapéutica, puede también ser en forma de una emulsión o dispersión en aceite, conjuntamente con una sal lipofílica, tal como el ácido pamóico, o en forma de una composición biodegradable de liberación sostenida, para la administración subcutánea o intramuscular.

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



y a sales y ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables, en donde,

X, es un enlace directo, oxígeno ó S(O)<sub>2</sub>; y X, se encuentra enlazada al anillo que contiene Q, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo;

- 5 Q y W, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son átomos de nitrógeno, con la condición de que, cuando Q ó W es nitrógeno, el nitrógeno, se encuentra insustituido.

R<sup>1</sup> es hidrógeno ó metilo;

- 10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se encuentran enlazadas al anillo que contiene Q, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

- (1) hidrógeno;
- (2) halógeno;
- (3) alquilo inferior, opcionalmente sustituido por halógeno; y
- (4) cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

- 15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, se encuentran enlazadas al anillo que contiene W, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno del átomo del anillo de carbono; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

(1) hidrógeno;

(2) hidroxilo;

- 20 (3) halógeno;

(4) nitro;

(5) ciano;

(6) alquilo inferior, opcionalmente sustituido por halógeno;

(7) alcoxi inferior, opcionalmente sustituido por halógeno;

- 25 (8) cicloalcoxi inferior;

(9) heterocicloalquilo inferior;

(10) alcanilo inferior;

(11) carbamoilo, alquilaminocarbonilo inferior, ó dialquilaminocarbonilo inferior;

(12) alquilcarbonilamino inferior;

- 30 (13) alquilsulfanilo inferior ó cicloalquilsulfanilo inferior

(14) alquilsulfinilo inferior ó cicloalquilsulfinilo inferior;

(15) alquilsulfonilo inferior ó cicloalquilsulfonilo inferior; y

(16) trimetilsililo; y

n, es 1 ó 2.

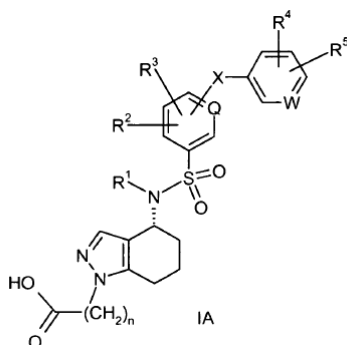
5 A menos de que se indique de otro modo, el término "Q y W, de una forma independiente, el uno con respecto al otro, son carbono ó nitrógeno" (o referencias similares a Q y W, en relación al carbono o al nitrógeno), indica el hecho de que; (1) cuando Q ó W es un átomo de carbono, según se representa en la fórmula I, el carbono es, o bien se encuentra insustituido, mediante su enlace a un hidrógeno (C-H), o bien se encuentra sustituido, mediante su enlace a otra porción, tal y como se indica en la fórmula I (así, por ejemplo, W puede encontrarse enlazada a R<sup>4</sup> ó R<sup>5</sup>; y Q puede encontrarse enlazada a R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ó X (si X es oxígeno ó -S(O)<sub>2</sub>), ó al anillo que contiene W (si X es un enlace directo); y (2) cuando Q ó W es nitrógeno, el nitrógeno, no se encuentra enlazado ni a un hidrógeno, ni a R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ni a X.

15 A menos de que se indique de otro modo, el término "X se encuentra enlazada al anillo que contiene Q, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno", se refiere al hecho de que (1), cuando X, es oxígeno ó -S(O)<sub>2</sub>, el oxígeno ó el -S(O)<sub>2</sub>, se encuentra enlazado 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, el cual, de otro modo, se encontraría enlazado a aquél átomo de carbono ausente, encontrándose sustituido por X; y (2) cuando X es un enlace directo, el anillo que contiene W, se encuentra enlazado a uno de los átomos de carbono (del anillo aromático, en la fórmula I, que contiene Q), en lugar de un átomo de hidrógeno, el cual, de otro modo, se encontraría enlazado a aquél átomo de carbono ausente, encontrándose sustituido por el anillo que contiene W.

20 De una forma similar, a menos de que se indique de otro modo, el término "R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se encuentran enlazados al anillo que contiene Q, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de una átomo del anillo", se refiere al hecho de que, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, de la forma que se encuentran representadas en la fórmula I (de una forma independiente, la una con respecto a la otra), se encuentran enlazadas a uno de los átomos de carbono (del anillo aromático, en la fórmula I, que contiene Q), en lugar de un átomo de hidrógeno, el cual, de otro modo, se encontraría enlazado a aquél átomo de carbono ausente, que se encuentra sustituido por R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup>, con el bien entendido de que, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, no se encuentran simultáneamente enlazadas al mismo átomo de carbono.

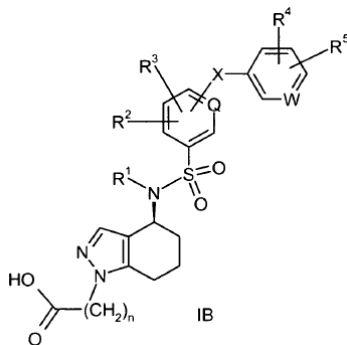
30 Del mismo modo, a menos de que se indique de otro modo, el término "R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se encuentran enlazados al anillo que contiene Q, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de una átomo del anillo", se refiere al hecho de que, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de la forma que se encuentran representadas en la fórmula I (de una forma independiente, la una con respecto a la otra), se encuentran enlazadas a uno de los átomos de carbono (del anillo aromático, en la fórmula I, que contiene Q), en lugar de un átomo de hidrógeno, el cual, de otro modo, se encontraría enlazado a aquél átomo de carbono ausente, que se encuentra sustituido por R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup>, con el bien entendido de que, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, no se encuentran simultáneamente enlazadas al mismo átomo de carbono.

35 A menos de que se indique de otro modo, el género de la fórmula I y cualquier subgénero de ésta, abarca a todos los posibles estereoisómeros como, por ejemplo, (R)-enantiómeros y (S)-enantiómeros, así como a las mezclas racémicas y escalénicas de éstos. En una forma de presentación de la invención, los compuestos de la fórmula I, son (R)-enantiómeros, o sales ó ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos, tal y como se representa en la siguiente fórmula estructural subgenérica, 1A, para los (R)-enantiómeros de la fórmula I:



en donde, Q, W, X, R<sup>1</sup>- R<sup>5</sup>, y n, son tal como éstas se han definido, previamente, arriba.

40 En otra forma de presentación de la invención, los compuestos de la fórmula I, son (S)-enantiómeros, o sales ó ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos, tal y como se representa en la siguiente fórmula estructural subgenérica, 1B, para los (R)-enantiómeros de la fórmula I:



en donde, Q, W, X, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, y n, son tal como éstas se han definido, previamente, arriba.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a una composición que comprende una mezcla (racémica o de otro tipo) de los (R)-enantiómeros y (S)-enantiómeros de un compuesto de la fórmula I.

- 5 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, Q y W, son carbono.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, Q, es nitrógeno y, W, es carbono.

- 10 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, W, es nitrógeno, y Q, es carbono.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, Q y W, son nitrógeno.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, X, es un enlace directo.

- 15 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, X, es oxígeno.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, X, es -S(O)<sub>2</sub>-.

- 20 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, R<sup>1</sup>, es hidrógeno.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, R<sup>1</sup>, es metilo.

- 25 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

- (1) hidrógeno;
- (2) halógeno; y
- (3) alquilo inferior, opcionalmente sustituido por halógeno.

- 30 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

- (1) hidrógeno;
- (2) bromo;
- (3) cloro;

- 35 (4) fluoro;



- (5) metilo;
- (6) isopropilo;
- (7) trifluorometilo; y
- (8) 1-metilciclopropilo.

5 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

- (1) hidrógeno;
- (2) hidroxilo;
- 10 (3) fluoro ó cloro;
- (4) ciano;
- (5) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, ó tert.-butilo;
- (6) difluorometilo ó trifluorometilo;
- (7) metoxi, etoxi, isopropoxi ó trifluorometoxi;
- 15 (8) metilcarbonilamino;
- (9) carbamoilo;
- (10) acetilo;
- (11) nitro;
- (12) trimetilsililo;
- 20 (13) metilsulfinilo ó etilsulfinilo; y
- (14) metilsulfonilo ó etilsulfonilo.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

- 25 (1) hidrógeno;
- (2) halógeno;
- (3) ciano;
- (4) alquilo inferior, opcionalmente sustituido por halógeno;
- (5) alcoxi opcionalmente sustituido por halógeno; y
- 30 (6) alquilsulfonilo inferior ó cicloalquilsulfonilo.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde,

X, es oxígeno;

$R^2$  y  $R^3$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

- 35 (1) hidrógeno;
- (2) bromo;
- (3) cloro;
- (4) fluoro;
- (5) metilo;

(6) isopropilo;

(7) trifluorometilo; y

(8) 1-metilciclopropilo; y

$R^4$  y  $R^5$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

5 (1) hidrógeno;

(2) fluoro ó cloro;

(3) ciano;

(4) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, ó tert.-butilo;

(5) metoxi, etoxi, isopropoxi ó trifluorometoxi; y

10 (6) metilsulfonilo ó etilsulfonilo;

en donde, Q, W,  $R^1$  y n, son tal y como se han definido previamente,

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde,

X, es  $S(O)_2$ ;

15 Q, es carbono;

$R^2$  y  $R^3$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno ó trifluorometilo;

$R^4$  y  $R^6$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

(1) hidrógeno;

(2) fluoro ó cloro;

20 (3) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, ó tert.-butilo; y

(4) metoxi, etoxi, ó isopropoxi;

y W,  $R^1$  y n, son tal y como se han definido previamente, arriba.

En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a compuestos de la fórmula I, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, de éstos, en donde,

25 X, es un enlace directo;

$R^2$  y  $R^3$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

(1) hidrógeno;

(2) cloro;

(3) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, ó tert.-butilo;

30 (4) trifluorometilo;

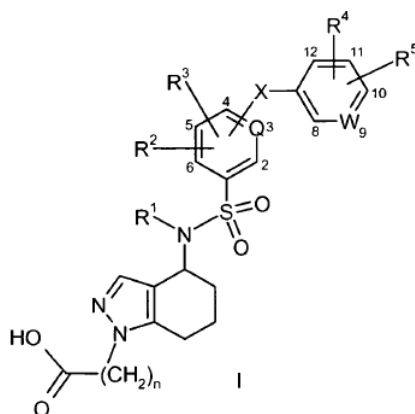
(5) metoxi, etoxi, isopropoxi ó trifluorometoxi;

(6) trimetilsililo; y

(7) metilsulfonilo ó etilsulfonilo;

en donde, Q, W,  $R^1$  y n, son tal y como se han definido previamente, arriba.

35 En formas particulares de presentación, las posiciones preferidas de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y X, se indican, en la parte que sigue de este documento, mediante las siguientes posiciones numéricas (2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y 12), de la fórmula I, de la forma que se muestra abajo, a continuación:



En una forma preferida de presentación, cuando X es oxígeno, éste se encuentra unido a la posición 3, 4 ó 5 del anillo que contiene Q. En una forma particularmente preferida de presentación, cuando X es oxígeno, éste se encuentra unida a la posición 4, sobre el anillo que contiene Q. En otra forma particularmente preferida de presentación, cuando X es  $-S(O)_2-$ , ó un enlace directo, éstos se encuentran unidos a las posiciones 3, 4 ó 5, sobre el anillo que contiene Q. En una forma más específica de presentación, cuando X es un enlace directo, éste se encuentra unido a la posición 4, sobre el anillo que contiene Q. En otra forma específica de presentación, cuando X es  $-S(O)_2-$ , ésta se encuentra unida a la posición 3 ó 5, sobre el anillo que contiene Q.

En otra forma particular de presentación, cuando X es oxígeno, por lo menos una de las  $R^2$  ó  $R^3$ , se encuentra unida a las posiciones 2, 3 ó 5, en el anillo que contiene Q, y por lo menos una de las  $R^4$  ó  $R^5$ , se encuentra unida a la posición 8 ó 10, en el anillo que contiene W.

En otra forma particular de presentación, cuando X es  $-S(O)_2-$ , por lo menos una de las  $R^2$  ó  $R^3$ , se encuentra unida a la posición 5, en el anillo que contiene Q, y por lo menos una de las  $R^4$  ó  $R^5$ , se encuentra unida a la posición 10, en el anillo que contiene W.

En otra forma particular de presentación, cuando X es un enlace directo, por lo menos una de las  $R^2$  ó  $R^3$ , se encuentra unida a la posición 5, en el anillo que contiene Q, y por lo menos una de las  $R^4$  ó  $R^5$ , se encuentra unidas a las posiciones 9 u 11, en el anillo que contiene W.

En una forma más específica de presentación, la presente invención, se dirige a un compuesto de la fórmula I, seleccionado de entre el grupo consistente en:

Ácido  $\{(R)-4-[4-(2\text{-Cloro-fenoxi})\text{-bencenosulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $[(R)-4-(\text{Bifenil-4-sulfonilamino})-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}]$ -acético;

Ácido  $[4-(4\text{-Fenoxi-bencenosulfonilamino})-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}]$ -acético;

Ácido  $[4-(3\text{-Fenoxi-bencenosulfonilamino})-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}]$ -acético;

Ácido  $3-[4-(\text{Bifenil-4-sulfonilamino})-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}]$ -propiónico;

Ácido  $\{4-[5\text{-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $\{4-[5\text{-Bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $\{4-[5\text{-Bromo-6-(3-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $\{4-[5\text{-Bromo-6-(4-ciano-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $\{4-[5\text{-Bromo-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $[4-(5\text{-Bromo-6-p-toliloxi-piridin-3-sulfonilamino})-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}]$ -acético;

Ácido  $\{4-[5\text{-Bromo-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $\{(R)-4-[5\text{-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

Ácido  $\{(R)-4-[5\text{-Bromo-6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino}]-4,5,6,7\text{-tetrahidro-indazol-1-il}\}$ -acético;

- Ácido {4-[5-Bromo-6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- Ácido 3-((*R*)-4-[5-Bromo-6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
- Ácido 3-((*R*)-4-[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
- Ácido {4-[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-metil-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- 5 Ácido {4-[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido {4-[4-(3-Cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- Ácido {4-[4-(4-Cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- Ácido [4-(3-Fenoxi-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 10 Ácido ((*R*)-4-[2-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido 3-((*R*)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 15 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 20 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(3-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 25 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-isopropil-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 30 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-ciano-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-(1-metil-ciclopropil)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 35 Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(3-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(4-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Cloro-fenoxi)-3-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;

- Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-*tert.*-Butil-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 5 ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético
- ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Cloro-fenoxi)-3-fluoro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-fenoxi-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-*p*-toliloxi-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 10 Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-5-metil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2,4-dimetil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 15 Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2,5-difluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Bromo-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 20 Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-*o*-toliloxi-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Acetilamino-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 25 Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 30 Ácido ((*R*)-4-[[5-Cloro-2-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2,6-difluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-ciano-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 35 Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Fluoro-fenoxi)-3-metil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Carbamoil-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3,5-Difluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;

- Ácido ((*R*)-4-[[3-Bromo-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Fluoro-fenoxi)-3-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-(4-Fluoro-fenoxi)-3-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido [4-(4'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 5 Ácido [4-(4-Piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(4'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(2'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- [4-(4'-Metoxi-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(4'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 10 Ácido [4-(4'-Fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(2-Fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(2-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Ciano-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 15 Ácido [4-(2'-Cloro-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Trifluorometoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(5-Trifluorometil-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 20 Ácido [4-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3',5'-Dimetil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Isopropoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 25 Ácido [4-(3'-Acetil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Nitro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Trimetilsilanil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 30 Ácido [(*R*)-4-(3'-Isopropil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Metanosulfonil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Metanosulfonil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido (*R*)-3-[4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- Ácido 3-[(*R*)-4-(3'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- 35 Ácido {(*R*)-4-[Metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- Ácido 3-[(*R*)-4-[Metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- Ácido {(*R*)-4-[(4'-Fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;

Ácido ((*R*)-4-[[3-(4-Cloro-fenilsulfonyl)-5-trifluorometil-bencenosulfonyl]-metil amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;

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

5 Ácido 3-((*R*)-4-[[3-(4-Fluoro-bencenosulfonyl)-5-trifluorometil-bencenosulfonyl]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;

Ácido 3-((*R*)-4-[[3-(4-Cloro-bencenosulfonyl)-5-trifluorometil-bencenosulfonyl]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;

10 Ácido 3-((*R*)-4-[[3-(4-Metoxi-bencenosulfonyl)-5-trifluorometil-bencenosulfonyl]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;

Ácido 3-((*R*)-4-{Metil-[3-(tolueno-4-sulfonyl)-5-trifluorometil-bencenosulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;

y cualesquiera sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

15 En otra forma de presentación, la presente invención, se dirige a un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en:

Ácido {4-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonylamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;

Ácido [4-(3-Benzoilamino-bencenosulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

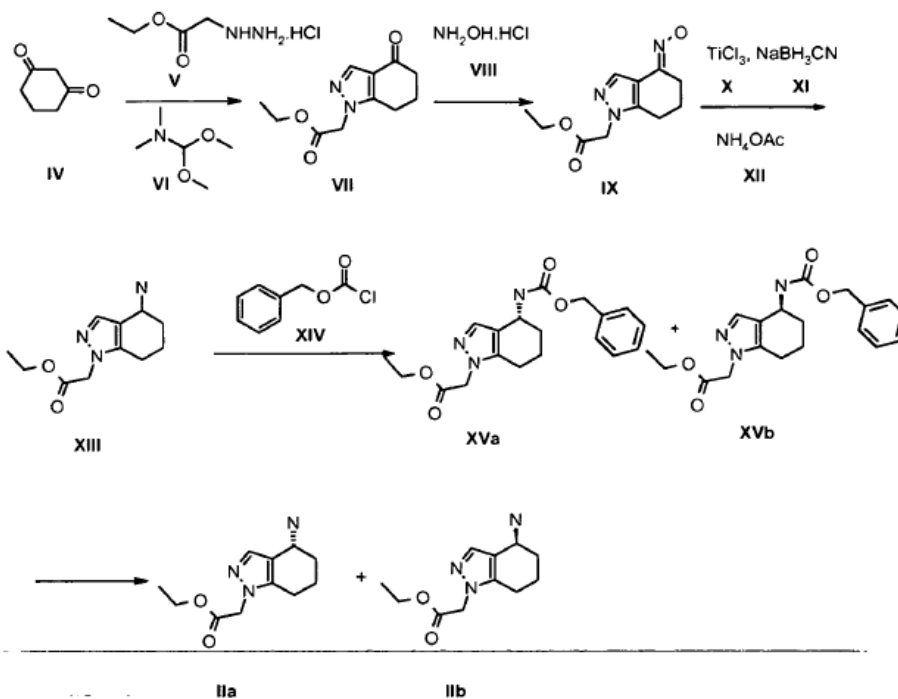
Ácido [(*R*)-4-(3-Bencenosulfonylamino-bencenosulfonylamino)-4,5,6,7-dihidro-indazol-1-il]-acético;

y cualesquiera sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

20 SÍNTESIS GENERAL DE LOS COMPUESTOS EN CONCORDANCIA CON LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención, pueden prepararse mediante cualesquiera medios convencionales. Los procedimientos apropiados para la síntesis de estos compuestos, se proporcionan en los ejemplos. De una forma general, los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse en concordancia con los esquemas que se ilustran abajo, a continuación.

25 Esquema 1



Los intermediarios clave de las fórmulas IIa y IIb, pueden prepararse en concordancia con el esquema 1. En este procedimiento, una reacción de ciclización que involucra a materiales comercialmente disponibles en el mercado, la ciclohexan-1,3-diona (IV), el hidrocinoacetato-clorhidrato de etilo (V), y la dimetoximetil-dimetil-amina (VI), proporciona el intermediario de la fórmula VII, el cual se trata, subsiguientemente, con clorhidrato de hidroxilamina (VIII), para producir la oxima IX. A continuación, se procede a convertir el compuesto IX, a correspondiente análogo amino XIII, el cual se funcionaliza, adicionalmente, a la mezcla racémica o sus derivados de carbamato XVa y XVb. La hidrólisis de bien ya sea XVa ó bien ya sea XVb (o la mezcla de los dos), proporciona, a continuación, los correspondientes IIa ó IIb, separadamente (o como una mezcla de los dos).

En la primera etapa, la cual se explica, en términos generales, en el esquema 1, el intermediario VII, puede prepararse procediendo a tratar la ciclohexan-1,3-diona (IV), con una cantidad equimolar de hidrazinoacetato-clorhidrato de etilo (V), en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 5 minutos, seguido de la adición de dimetoximetil-dimetil-amina (VI) y, subsiguientemente, calentando a una temperatura de 190°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo una irradiación de microondas (referencia: Molteni, V, et al., Síntesis (2002), 1669).

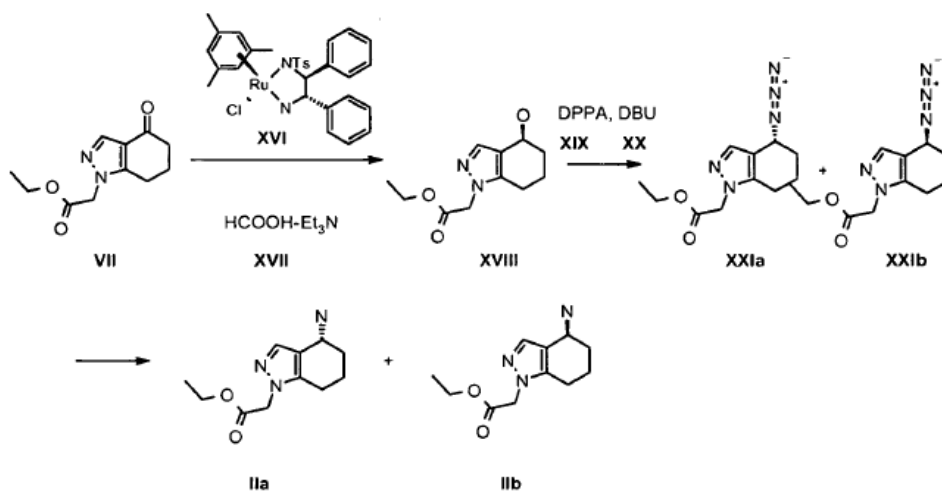
La condensación de la cetona VII, con clorhidrato de hidroxilamina (VIII), para proporcionar la oxima IX, puede llevarse a cabo procediendo a calentar la mezcla de reacción, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 70 y 90°C (temperatura de reflujo), durante un transcurso de tiempo de 1 a 3 horas, en alcohol como disolvente, tal como el metanol, el etanol, o el n-butanol. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como la piridina, el hidróxido sódico, o el acetato sódico, o en ausencia de ésta.

La reducción de la oxima IX de la correspondiente amina XIII, puede llevarse a cabo mediante la utilización de cloruro de titanio (III) (X), cianoborhidrato sódico (XI), y acetal amónico (XII). La reacción, puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas, bajo una atmósfera de un gas inerte, tal como el nitrógeno o el argón (referencia: Leeds, J.P. et al. Synth. Comm. 18 (1988)777).

La mezcla racémica de los carbamatos XVa y XVb, puede prepararse mediante la condensación del intermediario XIII con cloroformiato de bencilo (XIV), en presencia de una base inorgánica (tal como el carbonato sódico, el bicarbonato sódico, o hidróxido sódico) o de una base orgánica (tal como la trietilamina, la diisopropilamina, o por el estilo). El disolvente de reacción, puede ser disolvente inerte apropiado, tal como el tetrahidrofurano, el tolueno, el 1,4-dioxano, cuando se utiliza una base orgánica, o una mezcla del disolvente anteriormente mencionado, arriba, con agua, cuando se utiliza una base inorgánica. La reacción, puede llevarse inicialmente a cabo, a una temperatura de 0°C y, a continuación, dejando que ésta se eleve, suavemente, hasta la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de varias horas. Los enantiómeros de la mezcla racémica, de esta forma preparados, pueden separarse, en esa etapa, a XVa y XVb, utilizando una columna quiral (CHIRALPAK AS-H, 20 x 250 mm), en un instrumento del tipo Gilson.

La hidrogenólisis de cada enantiómero individual Xa ó Xb (o la mezcla racémica de los dos) a la correspondiente amina de la fórmula IIa ó IIb, con quiralidad retenida, puede llevarse a cabo, de una forma conveniente, en presencia de un paladio sobre carbono al 10%, bajo una presión atmosférica de hidrógeno, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo varias horas, en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, metanol ó etanol.

## Esquema 2





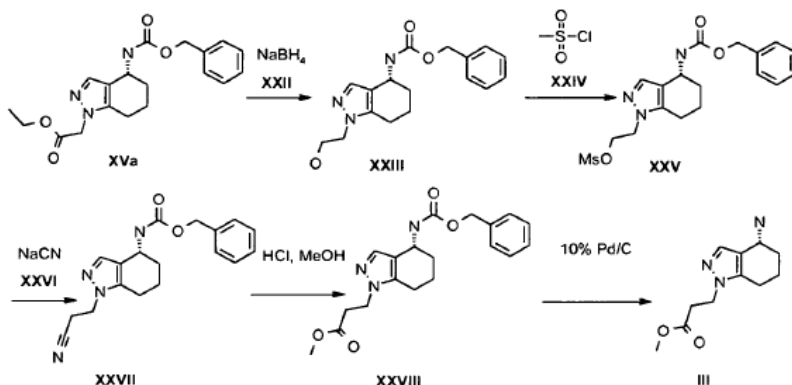
De una forma alternativa, los intermediarios clave IIa ó IIb, pueden prepararse vía un procedimiento de síntesis asimétrica, el cual se muestra en el esquema 2. Este procedimiento, proporciona, predominantemente, el enantiómero de la estructura IIa, el cual es el más preferible, en esta invención. La reducción de la cetona VII, al compuesto hidroxilo XVIII, puede llevarse a cabo de una forma enantio-selectiva, mediante la utilización del catalizador quiral de la fórmula XVI, en presencia de azeótropos de ácido fórmico – trietilamina (VVII). El compuesto hidroxilo VIII, se convierte, a continuación, al correspondiente análogo azido XXIa ó XXIb, con alta selectividad, para la formación de XXIa, utilizando difenilfosforilazida (DPPA)(XIX) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU)(XX). La hidrogenación de bien ya sea XXIa ó bien ya sea XXIb, proporciona la correspondiente amina IIa ó IIb, con quiralidad intacta.

La reducción de la cetona VII, al compuesto hidroxilo XVIII, puede llevarse a cabo enantioselectivamente, mediante la utilización de un catalizador tal como el cloro-[(1S, 2S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamin]-(mesitileno)rutenio (.) (XVI), en azeótropos de ácido fórmico - trietilamina (fracción molar de trietilamina: 0,2857), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas y, a continuación, a una temperatura de a45°C, durante un transcurso de tiempo adicional de algunas pocas horas (referencia: Fuji, A. et al., J. Am. Chem. Soc. 118 (1996) 2521; Wagner, K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 9 (1970), 50).

La conversión del compuesto hidroxilo XVIII, sus correspondientes análogos azido XXIa y XXIb (con una alta selectividad, para XXIa), puede llevarse a cabo procediendo a tratar una mezcla del compuesto XVII y difenilfosforilazida (DDPA)(XXI), con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU), bajo condiciones anhidras, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre -6 y 10°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, en un disolvente inerte, tal como el tolueno o la N,N-dimetilformamida. Los enantiómeros de la mezcla de esta forma preparada, pueden separarse mediante HPLC preparativa, con un colmena del tipo "Chiralpak IA (referencia: Ho, W-B. et al., J. Org. Chem. 65 (2000) 6743).

La hidrogenación de cada enantiómero XXIa ó XXIb, para proporcionar la correspondiente amina IIa ó IIb, con quiralidad retenida, puede llevarse a cabo en presencia de paladio sobre carbono al 10%, bajo una presión de hidrógeno de 20 psi, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, en un disolvente orgánico, tal como el acetato de etilo, el metanol ó el etanol.

### Esquema 3



El intermediario clave III, puede prepararse en concordancia con el esquema 3, partiendo de los intermediarios XVa (cuya síntesis, se muestra en el esquema 1). La reducción con borohidruro sódico del éster XVa, proporciona el correspondiente compuesto hidroxilo XXIII. La mesilación del alcohol XXIII, seguido de un tratamiento con cianuro sódico (XXVI), genera el derivado ciano XXVII. La conversión de cianuro XXVII, al análogo de éster metílico, XXVIII, puede realizarse fácilmente, mediante alcoholólisis. La hidrogenólisis de carbamato de bencilo XXVIII, proporciona el intermediario III.

La reducción del éster XVa, al correspondiente alcohol XXIII, puede llevarse a cabo fácilmente, con un reactivo donante de hidruro, tal como el borohidruro sódico, en un disolvente alcohólico, tal como el metanol ó el etanol, a la temperatura de reflujo del disolvente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

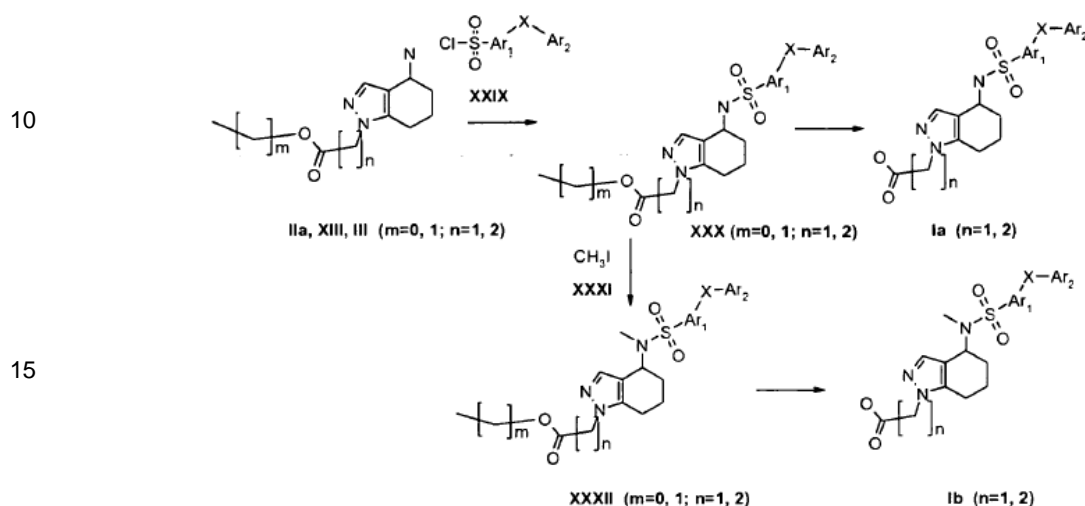
La reacción del alcohol XIII, con cloruro de metanosulfonilo XXIV, conduce a la formación del mesilato XXB. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como la piridina, la trietilamina, o la diisopropilamina, en un disolvente inerte, tal como el 1,4-dioxano, el diclorometano, o el tetrahidrometano. A una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 0°C y la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La transformación del mesilato XXV al derivado ciano XXVII, puede llevarse a cabo mediante la utilización de cianuro sódico ó cianuro potásico, en un disolvente polar, tal como el dimetilsulfóxido, la N,N-dimetilformamida, o una mezcla de etanol y agua, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 55 y 80°C, durante un transcurso de tiempo comprendido entre 2 y 4 horas.

El éster metílico XXVIII, puede prepararse mediante alcoholisis catalizada por ácido, del derivado ciano XXVII, en una solución de cloruro de hidrógeno en metanol, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 horas, o alta temperatura (temperatura de reflujo), durante un transcurso de tiempo más corto.

- 5 La hidrogenólisis del carbamato de bencilo XXVIII, proporciona el intermediario III. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de paladio sobre carbono, al 10%, y bajo una presión atmosférica de hidrógeno, en un disolvente tal como el etanol, el acetato de etilo, ó el metanol, a la temperatura ambiente, durante varias horas.

#### Esquema 4



- 20 Los compuestos de interés de la fórmula Ia ó Ib, pueden prepararse en concordancia con el esquema 4. La sulfonilación de las amidas IIa, XII ó III, conduce a las correspondientes sulfonamidas XXX. La hidrólisis del éster XXX, proporciona los compuestos de interés Ia. Los derivados N-metilo Ib, pueden obtenerse mediante la metilización de los intermediarios XXX, seguido de una reacción de hidrólisis.

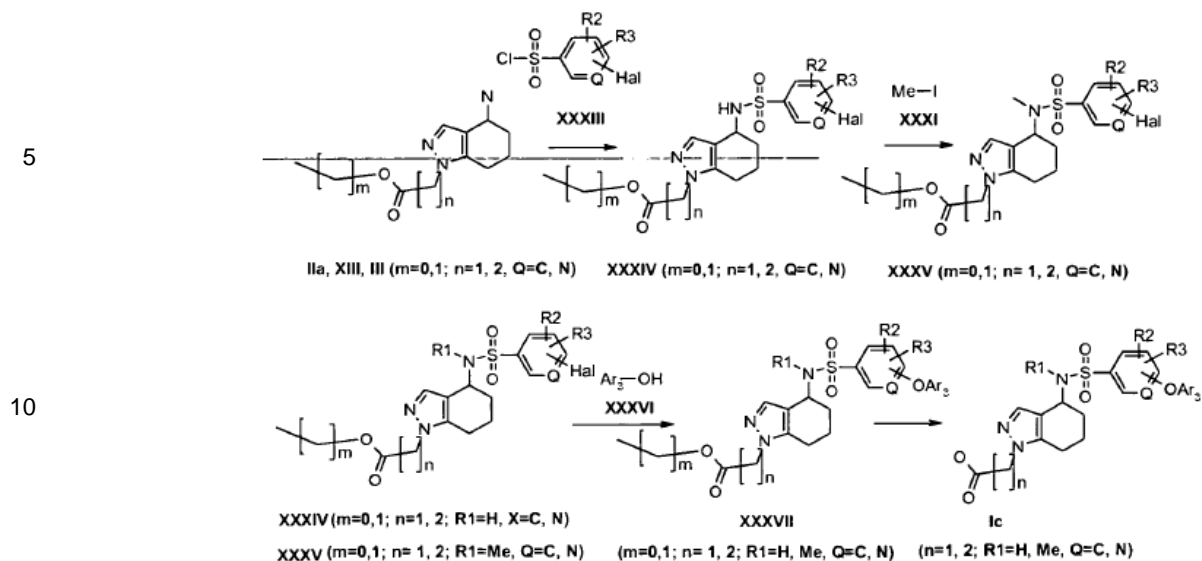
- 25 La sulfonilación de las aminas IIa, IIb ó III, con los cloruros de sulfonilo aromático XXIX (en donde, X, podría ser un enlace directo o bien podría ser oxígeno), para proporcionar las sulfonamidas XXX, puede realizarse fácilmente, mediante la utilización de procedimientos que son conocidos para una persona experta en el arte especializado de la técnica. La reacción, de una forma típica, se lleva a cabo en presencia de una base, tal como la trietilamina, la piridina, o la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, o mezclas de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas.

- 30 Los compuestos de interés de la fórmula Ia, pueden prepararse, de una forma conveniente, vía hidrólisis de los ésteres XXX. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como el hidróxido sódico o el hidróxido potásico, en un disolvente orgánico, tal como el 1-4,dioxano, o el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

- 35 La N-metilación de los compuestos XXX, para producir los derivados XXXII, puede llevarse a cabo procediendo a tratar los compuestos XXX, con yoduro de metilo (XXXI), en presencia de una base, tal como el carbonato potásico ó el carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo, o el tetrahidrofurano, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas.

- 40 La hidrólisis de los compuestos XXXII, proporciona los compuestos de interés de la fórmula Ib. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente orgánico, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

## Esquema 5



Los compuestos de interés de la fórmula Ic, en donde, un segundo anillo aromático ( $Ar_3$ ), se encuentra enlazado a las sulfonamida aromática, a través de un eslabón de éter, pueden también prepararse en concordancia con el esquema 5. En esta secuencia, la primera etapa, involucra la reacción de sulfonilación (similar al esquema 4), en donde, los cloruros de sulfonilo XXXIII utilizados, contienen un grupo halógeno (Cl ó F), en el anillo aromático. La metilación de los compuestos XXXIV, genera los correspondientes derivados N-metílicos XXXV. La sustitución nucleofílica del grupo halógeno de los compuestos XXXIV ó XXXV, con fenoles XXXVI, seguido de una reacción de hidrólisis, produce los compuestos Ic.

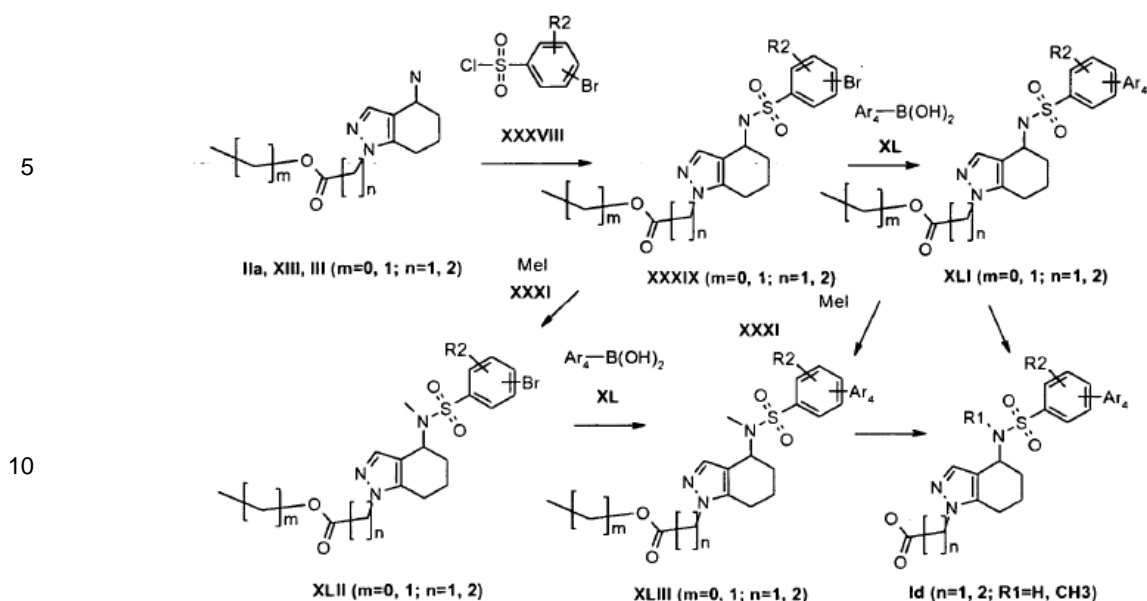
La sulfonilación de las aminas IIa, IIb ó III, con los cloruros de sulfonilo aromáticos XXXIII, para proporcionar las sulfonamidas XXXIV, puede llevarse fácilmente a cabo, mediante procedimientos que son conocidos para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva típicamente a cabo, en presencia de una base, tal como la trietilamina, la piridina, o la dimetil-piridin—4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahydrofurano ó mezclas de entre éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas.

Los correspondientes compuestos N-metílicos XXXV, pueden formarse fácilmente, I mediante la metilación de los compuestos XXXIV, con yoduro de metilo (XXXI). La reacción, puede llevarse a cabo, en presencia de una base débil, tal como el carbonato potásico o el carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo ó el tetrahydrofurano, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas.

La conversión de los compuestos XXXIV (en donde,  $R_1$ , podría ser H, ó  $XH_3$ ), en los éteres XXXVII, puede llevarse a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica, con los fenoles XXXVI, la cual se conoce bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, en presencia de una base, tal como el hidruro potásico ó el carbonato potásico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 100 y 150°C, durante un transcurso de tiempo de 15 a 60 minutos, bajo una irradiación de microondas.

La hidrólisis de los compuestos XXXVII (en donde,  $R_1$ , podría ser H ó  $CH_3$ ), proporciona los compuestos de interés de la fórmula Ic. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como el hidróxido sódico o el hidróxido potásico, en un disolvente orgánico, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahydrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

Esquema 6



15 La síntesis de los compuestos de interés de la fórmula Id, que contienen bi-arilsulfonamidas, se encuentra ilustrada en el esquema 6. En este procedimiento, la primera etapa, involucra una reacción de sulfonilación, similar a la que se describe en el esquema 4, utilizando los cloruros de sulfonylo XXXVIII. El acoplamiento de Suzuki de los compuestos XXXIX, con los ácidos arilborónicos XL, seguido de una hidrólisis, puede proporcionar los compuestos de interés Id (en donde, R<sub>1</sub> = H). Los derivados N-metilados Id (en donde, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>), pueden prepararse mediante dos rutas. Una ruta, es la consistente en proceder a metilar los intermediarios N-H, XXXIX, en primer lugar, seguido de un acoplamiento de Suzuki, con ácidos arilborónicos XL, y una subsiguiente hidrólisis. El procedimiento alternativo, es el consistente en llevar a cabo el acoplamiento de Suzuki de los compuestos XXXIX, con los ácidos arilborónicos XL, en primer lugar, seguido de la metilación, y de la hidrólisis subsiguiente.

20

25 La sulfonilación de las aminas IIa, IIb ó III, con los cloruros de sulfonylo aromáticos de las estructuras XXXVIII, para proporcionar las sulfonamidas XXXIX, puede llevarse fácilmente a cabo, mediante procedimientos que son conocidos para aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, la reacción, puede llevarse a cabo, en presencia de una base, tal como la trietilamina, la piridina, o la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahydrofurano ó mezclas de entre éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas.

30 Las reacciones de acoplamiento de Suzuki, entre los ácidos borónicos XL y los haluros de arilo XXXIX, para proporcionar los compuestos XLI, pueden llevarse fácilmente a cabo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como el [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaldio(II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), ó el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y una base, tal como el tert.-butóxido de potasio, el carbonato sódico, o hidróxido sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida ó el dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde 130 hasta 180°C, durante un transcurso de tiempo de 15 a 30 minutos, bajo irradiación de microondas (véase, Lee S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 2998). De una forma alternativa, las reacciones, pueden llevarse a cabo sin la utilización de microondas, a una temperatura de calentamiento tal como la correspondiente a 130°C, durante un transcurso de tiempo más largo.

35

40 Los correspondientes derivados de N-metilo XLII, pueden formarse fácilmente, mediante la metilación de los compuestos XXXIX, con yoduro de metilo (XXXI). La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base débil, tal como el carbonato potásico, o el carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo ó el tetrahydrofurano, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. De la misma forma que la que se ha descrito anteriormente, arriba, las reacciones de acoplamiento de Suzuki, entre los ácidos arilborónicos XL y los compuestos XLII, para proporcionar los compuestos XLIII, pueden realizarse fácilmente, en presencia de un catalizador de paladio, tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), ó el [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaldio(II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), y una base, tal como el tert.-butóxido de potasio, el carbonato sódico, o hidróxido sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida ó el dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde 130 hasta 180°C, durante un transcurso de tiempo de 15 a 30 minutos, bajo irradiación de microondas. De una forma alternativa, las reacciones, pueden

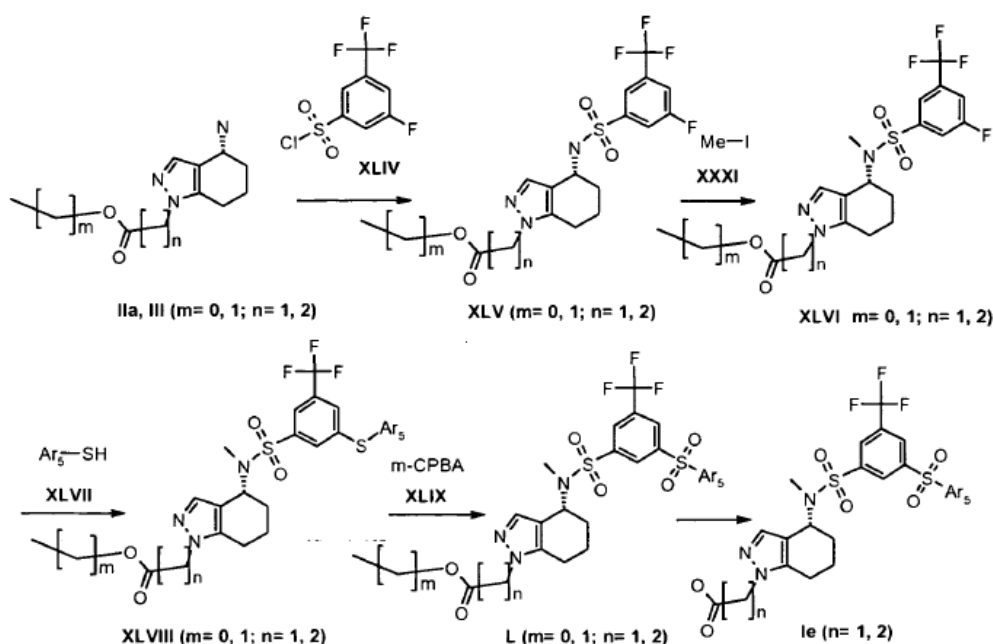
45

llevarse a cabo sin la utilización de microondas, a una temperatura de calentamiento tal como la correspondiente a 130°C, durante un transcurso de tiempo más largo.

Los compuestos XLIII, pueden también obtenerse mediante la metilación de los intermediarios N-H, XLI, los cuales se obtienen vía el acoplamiento de Suzuki, entre los compuestos XXXIX y los ácidos borónicos XL, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba. La metilación, puede llevarse a cabo en presencia de una base débil, tal como el carbonato potásico, o el carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo, o el tetrahidrofurano, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas.

La hidrólisis de los compuestos XKI ó XLIII, proporciona los compuestos de interés de la fórmula Id. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como el hidróxido sódico o el hidróxido potásico, en un disolvente inerte,, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

### Esquema 7



Los compuestos de interés de las estructuras le, en donde, dos anillos aromáticos se encuentran enlazados a través de un grupo sulfona, pueden prepararse en concordancia con el esquema. En este procedimiento, los compuestos XLVI, pueden obtenerse de la forma que se describe en el esquema 5, vía sulfonilación de las aminas IIa ó III, con los cloruros de sulfonilo XLIV, seguido de metilación. La transformación adicional de los fluoro-derivados XLVI, para generar los compuestos le, puede realizarse mediante una sustitución nucleofílica con los ariltioles XLVII, seguido de la oxidación a las correspondientes sulfotas, y la subsiguiente hidrólisis.

La sulfonilación de las aminas IIIa, ó III, con el cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilo (XLIV), para proporcionar las sulfonamidas XLV, puede llevarse fácilmente a cabo, mediante procedimientos que son conocidos para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de una base, tal como la trietilamina, la piridina, o la dimetil-piridin—4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano ó mezclas de entre éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas.

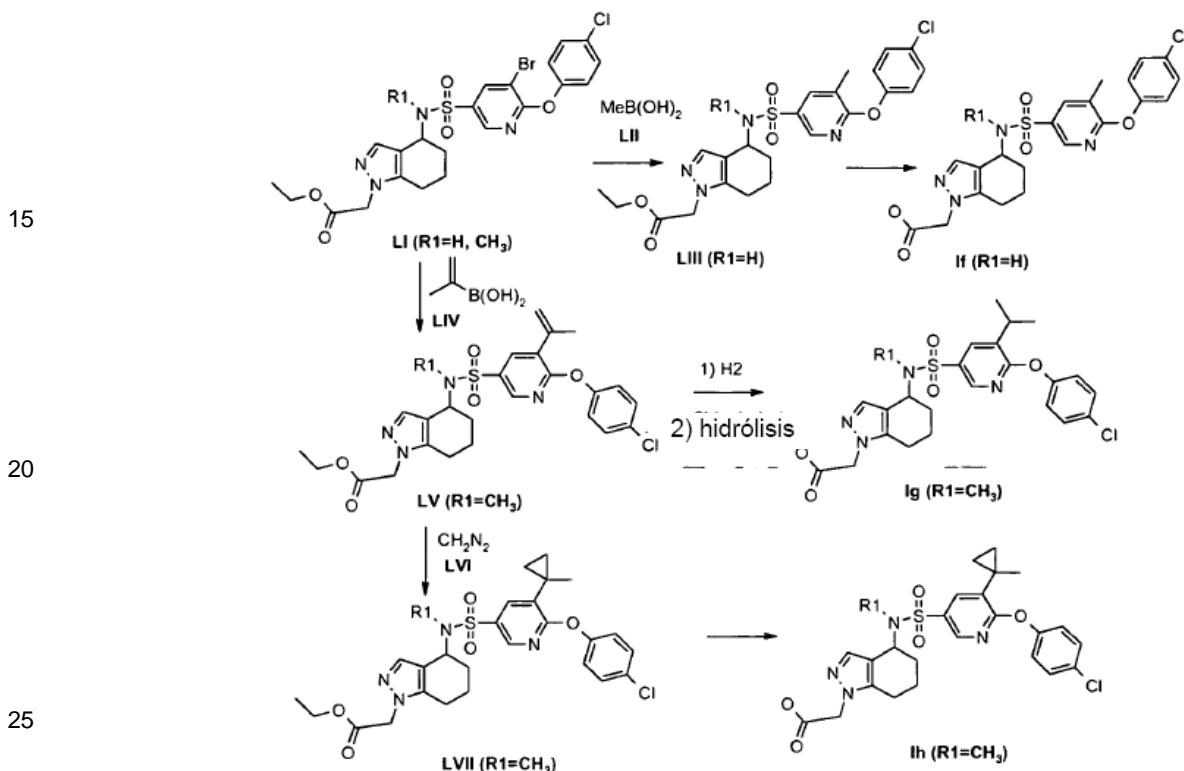
Los correspondientes compuestos N-metílicos XLVI, pueden formarse fácilmente, mediante la metilación de los compuestos XLV, con yoduro de metilo (XXXI). La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base débil, tal como el carbonato potásico, o el carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo, o el tetrahidrofurano, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas.

Las sustitución nucleofílica de los fluoro-compuestos XLVI, con los ariltioles XLVII, para proporcionar los análogos de 3-arilsulfonilo XLVIII, puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como el carbonato potásico, el carbonato de sodio, el hidróxido potásico, el acetato sódico, o la trietilamina, en un disolvente tal como la N,N-dimetilsulfamida, el dimetilsulfóxido, el etanol, el agua, o mezclas de entre éstos, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde 100 hasta 150°C, durante un transcurso de tiempo de 30 a 60 minutos, bajo irradiación de microondas. De una forma alternativa, la reacción, pueden llevarse a cabo sin la utilización de microondas, a una temperatura moderadamente alta, durante un transcurso de tiempo más largo.

La oxidación de los compuestos de sulfanilo XLVIII, a los análogos de sulfonilo L, puede llevarse a cabo mediante la utilización de un oxidante, tal como el peróxido de hidrógeno ó el ácido m-cloroperoxibenzóico, (m-CPBA)(XLIX), en un disolvente inerte, tal como el diclorometano ó el dicloroetano (o se utiliza una solución acuosa de peróxido de hidrógeno), a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre los 0°C y la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La hidrólisis de los ésteres L, proporciona los compuestos de interés Ie. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente inerte, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

## 10 Esquema 8



Los compuestos de interés de la fórmula If-Ih, pueden prepararse en concordancia con el esquema, partiendo de los derivados de bromo LI, los cuales se preparan de la misma forma que los intermediarios XXXVII, en el esquema 5. El acoplamiento de Suzuki con ácido metilborónico (LII), proporciona los compuestos LIII. La hidrólisis adicional de los ésteres LIII, genera los compuestos If. El acoplamiento de Suzuki de los compuestos LI, con ácido isobutenilborónico LIV, produce los intermediarios LV. La hidrogenación de las olefinas LV, seguido de la hidrólisis de los ésteres, proporciona los compuestos Ig. El tratamiento de las olefinas LV, con diazometano, seguido de la hidrólisis de los ésteres, genera los compuestos Ih.

Las reacciones de acoplamiento de Suzuki, entre los compuestos LI, y el ácido metilborónico (LII), ó el ácido isobutenilborónico (VOV), para proporcionar los compuestos LIII, ó LV, respectivamente, pueden llevarse a cabo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), ó el [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaldio(II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), y una base, tal como el tert.-butóxido de potasio, el carbonato sódico, o el hidróxido sódico, en un disolvente inerte, tal como la N,N-dimetilformamida ó el dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 130 y 180°C, durante un transcurso de tiempo de 15 a 30 minutos, bajo irradiación de microondas. De una forma alternativa, la reacción, puede llevarse a cabo sin la utilización de microondas, a una temperatura de calentamiento tal como la correspondiente a 130°C, durante un transcurso de tiempo más largo.

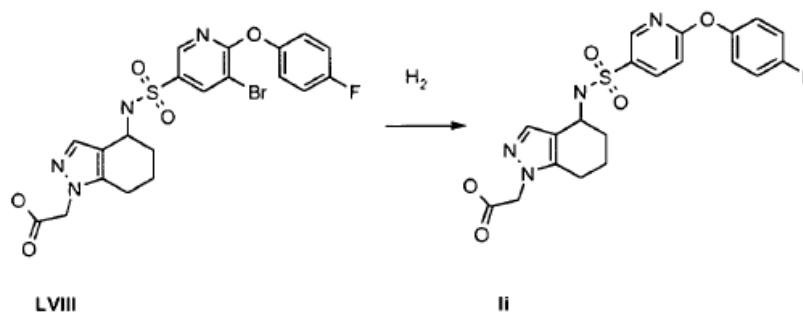
La hidrólisis de los compuestos VIII, proporciona los compuestos de interés de la fórmula If. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente orgánico, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La conversión de las olefinas LV, en los intermediarios saturados correspondientes, vía hidrogenación, puede llevarse a cabo en presencia de paladio sobre carbono, al 10%, bajo presión atmosférica de hidrógeno, en un

disolvente tal como el etanol,, el acetato de etilo, ó el metanol, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas. Los compuestos de interés de la fórmula Ig, pueden obtenerse mediante hidrólisis catalizada mediante una base, en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente orgánico, tal como el diclorometano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La transformación de las olefinas LV a los correspondientes derivados ciclopropílicos LVII, puede llevarse a cabo procediendo a tratar los compuesto LV con diazometano (VVI), en presencia de un catalizador de paladio, tal como el acetato de paladio, la paladio(II)acetilcetona, el dicloruro de paladio-bis(benzonitrilo, en un disolvente, tal como el diclorometano, el éter dietílico, el tetrahidrofurano, ó mezclas de entre éstos, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 0°C y la temperatura ambiente (referencia: Staas, D. D. et al. Bioorg. Med. Chem. 14 (2006) 6900). La hidrólisis adicional de los compuestos de la fórmula LVII, proporciona los compuestos de interés de la fórmula Ih. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente orgánico, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

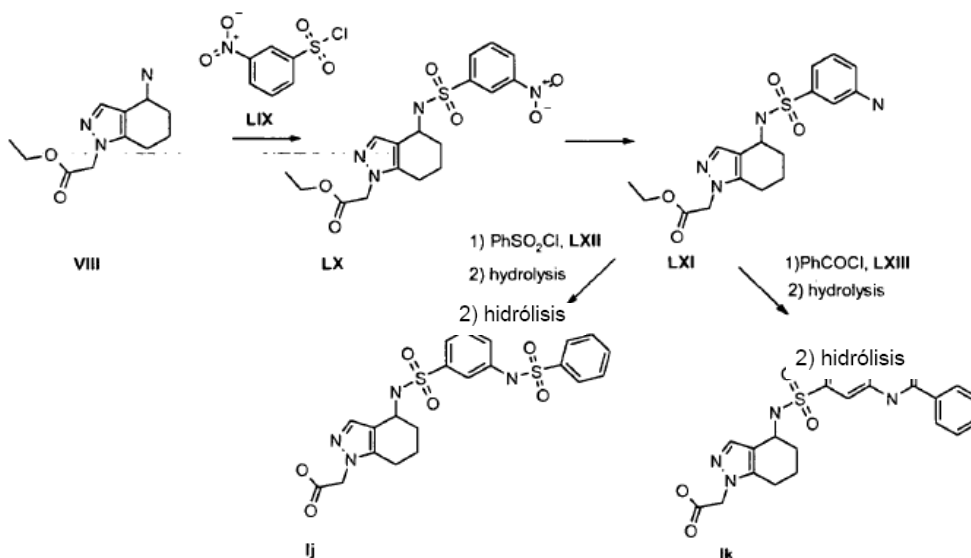
Esquema 9



Los compuestos de interés de la página Ii, pueden sintetizarse de la forma que se ilustra en el esquema 9, partiendo de los compuestos LVIII, los cuales pueden prepararse en concordancia con el esquema 5.

La hidrogenación / desbromación catalítica del compuesto LVIII, para producir el compuesto Ii, puede llevarse a cabo en presencia de paladio sobre carbono al 10%, bajo una presión de hidrógeno de 30 psi, en un disolvente, tal como el etanol, el acetato de etilo, o el metanol, a la temperatura ambiente.

Esquema 10



Los compuestos de interés de las fórmulas Ij y Ik, pueden sintetizarse de la forma que se ilustra en el esquema 10. el intermediario de anilina LXI, puede generarse procediendo a tratar el compuesto VIII, con cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (LIX), seguido de la reducción del grupo nitro, a la correspondiente amina. Las sulfonilación de la anilina LXI, seguido de la hidrólisis del éster, produce el compuesto de interés Ij. De una forma alternativa, la acilación del compuesto LXI, seguido de hidrólisis, proporciona el compuesto de interés Ik.

La sulfonilación del compuesto de amina, con cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (LIX), para proporcionar la sulfonamida LX, puede realizarse fácilmente, mediante la utilización de procedimientos que son conocidos para una persona experta en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, la reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como la trietilamina, la piridina, o la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, o mezclas de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas.

La reducción del nitro-compuesto LX, al correspondiente derivado amina LXI, puede llevarse a cabo fácilmente, mediante la utilización de procedimientos que son conocidos para una persona experta en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, puede utilizarse una reducción con Zinc. La reacción, se lleva a cabo, bajo condiciones ácidas, mediante la utilización de ácido acético, ácido clorhídrico, ó cloruro amónico, en un disolvente tal como el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, agua ó mezclas de entre éstos, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

Siguiendo el mismo procedimiento que el de la etapa 1 de esta secuencia, la sulfonilación del compuesto de amina LXI, con cloruro de bencenosulfonilo (LXII), proporciona la correspondiente bencenosulfonamida. La hidrólisis de la sulfonamida, conduce al compuesto final de interés Ij. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente inerte, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

De la misma forma, la acilación de compuestos de amina LXI, con cloruro de benzoílo (LXIII), puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como la trietilamina, la piridina ó la dimetil-piridin-4-il-amina, en presencia de un disolvente inerte apropiado, tal como el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, o mezclas de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente inerte, tal como el 1,4-dioxano ó el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

## EJEMPLOS

Si bien, aquí, en este documento, se representan ciertas formas ejemplares de presentación de los compuestos de la presente invención, éstos pueden prepararse mediante la utilización de materiales de partida apropiados en concordancia con los procedimientos descritos aquí, de una forma general, y / o mediante procedimientos que se encuentran disponibles, para aquéllas personas usualmente experimentadas en el arte especializado de la técnica.

### Materiales e instrumentación general

Los intermediarios y los compuestos finales, se purificaron mediante, o bien ya se cromatografía flash (de evaporación instantánea), y / o bien mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) preparativa. La cromatografía flash (de evaporación instantánea), se realizó utilizando (1) el sistema "Biotage SP® system" y el modulo de cartucho "Quad 12/25 Cartridge module" (de procedencia de la firma Biotage AB) ó (2) la instrumentación de cromatografía consistente en el "ISCO CombiFlash® chromatography instrument" (de procedencia de la firma Teledyne Isco, Inc.); a menos de que se indique de otro modo. Los tipos y marcas de sílice y el tamaño de poro utilizado, eran (1) (1) Sílice del tipo "KP-SIL® 60 A", tamaño de partícula: 40-60 micrómetros (de procedencia de la firma Biotage AB); (2) Gel de sílice del tipo "Silica Gel CAS" con el nº de registro: 63231-67-4, tamaño de partícula: 47-60 micrómetros ó (3) Sílice del tipo "ZCX", de procedencia de la firma Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, tamaño de poro: 200-300 mesh ó 300-400 mesh. La HPLC preparativa, se realizó sobre columna de fase inversa, utilizando una columna preparativa del tipo "Xbridge™ Prep C<sub>18</sub> (5 µm, OBD® 30 x 100 mm) column" (de procedencia de la firma Waters Corporation), o una columna preparativa del tipo "SunFire® Prep C<sub>18</sub> (5 mm, OBD® 30 x 100 mm) column" (de procedencia de la firma Waters Corporation).

La espectrografía de masas (MS), se realizó en aparato del tipo Waters® Alliance® 2795-ZQ®2000 (de procedencia de la firma Waters Corporation). Los datos de los espectros de masas, de una forma general, únicamente indican los iones progenitores, a menos de que se indique de otro modo. Los datos de MS, se proporcionan para un intermediario particular, o para un compuesto, allí en donde sea indicado.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR), se realizó mediante la utilización de un espectrómetro digital del tipo "Bruker Avance™ 400 MHz Digital NMR Spectrometer" (para los espectros de <sup>1</sup>H NMR, adquiridos a una frecuencia de 400 MHz)(de procedencia de la firma Bruker BioSpin AG Ltd.). Los datos de NMR, se proporcionan para un intermediario particular, o para un compuesto, allí en donde se encuentre indicado.



Las reacciones asistidas por microondas, se llevaron a cabo en un iniciador del tipo "Biotage Initiator®) Sixty (o en uno de sus modelos anteriores) (de procedencia de la firma Biotage AB).

5 La separación quiral, se realizó mediante HPLC preparativa. La HPLC preparativa, se realizó utilizando un dispositivo de HPLC del tipo "Agilent 1200 HPLC", con un paquete o carga de columna, para la separación quiral del tipo "Chiral pak® IA (5 mm, 20 x 250 mm) column", y un paquete o carga de columna, para la separación quiral, de tipo "a" Chiral pak® AS-H (5 µm, 20 x 250 mm) column", ambos, de procedencia de la firma Daicel Chiral Technologies (China) co., Ltd.

10 Todas las reacciones que involucraban reactivos sensibles al aire, se realizaron bajo una atmósfera inerte. Los reactivos, se utilizaron tal y como éstos se habían recibido, de procedencia de los proveedores comerciales, a menos de que se indique de otro modo.

#### PARTE I: PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS PREFERIDOS

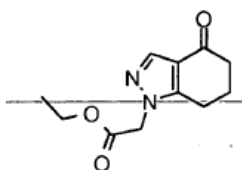
##### Preparación del éster etílico del ácido ((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIa) y del éster etílico del ácido ((S)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIb)

15



##### Éster etílico del ácido (4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (VII)

20

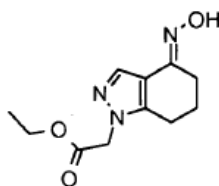


25

A una solución de ciclohexano-1,3-diona (50,7 g, 45,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (700 ml), se le añadió hidrazinoacetato-clorhidrato de etilo (70 g, 45,2 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, se procedió a añadir dimetoximetil-dimetil-amina (53,9 g, 45,2 mmol). La mezcla de reacción se repartió en 50 viales, los cuales se calentaron, en un horno microondas, a minutos. Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción combinada, se concentró, bajo la acción del vacío, con objeto de eliminar la mayor parte de la *N,N*-dimetilformamida. Se procedió a añadir agua (200 ml) y, la mezcla resultante, de color marrón oscuro, se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas, se combinaron, se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite de color marrón, el cual se emplazó, en un frigorífico, durante el transcurso de toda la noche. El precipitado resultante, de color amarillo, se filtró, y se lavó, con éter de petróleo, para proporcionar el éster etílico del ácido (4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético (79 g, 79%) como cristales de color amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), 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, 3 H). MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 222; observado: (ESI<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 223.

##### 40 Éster etílico del ácido (4-Hidroxiimino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IX)

45

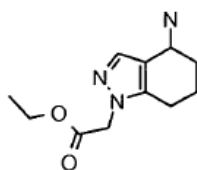


A una solución agitada de éster etílico del ácido (4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (222 mg, 10 mmol) en etanol (10 ml), se le añadió cloruro de hidroxilamonio (74 mg, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de proceder a enfriar, a la temperatura ambiente, se añadió una solución de amoníaco concentrado y cloruro amónico concentrado (10 ml, 1:5, volumen / volumen) a la mezcla de reacción. La solución resultante, se extrajo 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, *bajo la acción del vacío*, para proporcionar el éster etílico del ácido 4-hidroxiimino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (203 mg, 85%) como un sólido de color blanco, el cual se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. El sólido anterior, contenía un par de isómeros, en un factor de relación de 10 a 1, según se determinó mediante <sup>1</sup>H NMR. Para el isómero mayor, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 237, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 238.

#### Éster etílico del ácido (4-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XIII)

15

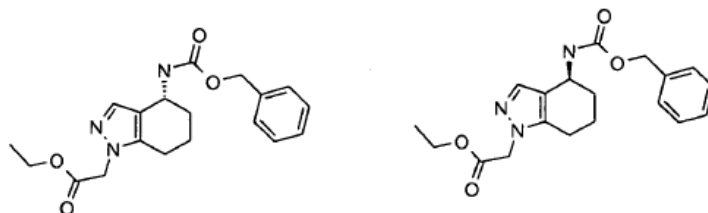


A una solución de éster etílico del ácido (4-hidroxiimino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (132 mg, 0,59 mmol), cianoborohidruro sódico (110 mg, 1,76 mmol), y acetato amónico (0,5 g, 7,2 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió cloruro de titanio (III) (0,99 ml, 20%, en peso, en agua, 1,68 mmol), mediante procedimiento de goteo. La mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla anterior, se le añadió agua (10 ml) y una solución de amoníaco concentrado y cloruro amónico concentrado (10 ml, 1 : 5, volumen / volumen). La mezcla resultante, se filtró, a través de un tampón de Celite

(un filtro de diatomita, de procedencia de la firma World Minerals Inc.) 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, *bajo la acción del vacío*, para proporcionar el éster etílico del ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (131 mg, 99%), como un aceite viscoso, de color marrón claro. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,76 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 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 C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 223, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 224.

#### Éster etílico del ácido ((R)-4-Benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XVa) y ((S)-4-éster etílico del ácido benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XVb)

35

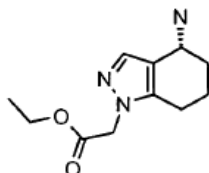


40

A una solución de éster etílico del ácido (4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (60 mg, 0,27 mmol) en carbonato sódico al 5% (0,57 ml) y 1,4-1,4-dioxano (1 ml, se le añadió cloroformiato de bencilo (58 μl, 0,40 mmol) a una temperatura de 0°C. Se dejó que, la mezcla de reacción, se calentara a la temperatura ambiente, lentamente, y ésta se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se distribuyó, repartiéndola en agua (10 ml) y diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas, se recolectaron, y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (50% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el éster etílico del ácido (4-benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, racémico (94,2 mg, 98,2%), como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 357, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 358. La separación quiral (Instrumento de Gilson: Columna: AS-H; caudal de flujo: 15

ml/minuto; gradiente: hexano en propan-2-ol al 55%), proporcionó el éster etílico del ácido ((*R*)-4-benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético (tiempo de retención 7,2 minutos) y el éster etílico del ácido ((*S*)-4-benciloxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético (tiempo de retención 8,7 minutos). La recuperación, para los dos isómeros, conjuntamente, fue de un porcentaje del 70%.

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



10

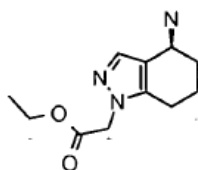
Una solución de éster etílico del ácido ((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (357 mg, 1,0 mmol) en etanol, se hidrogenó sobre paladio, sobre paladio sobre carbono al 10% (40 mg), bajo la presión atmosférica, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se filtró, a continuación, a través de un tampón de Celite® (filtro de diatomita). El filtrado, se recolectó, y se concentró, *bajo la acción del vacío*, para proporcionar el éster etílico del ácido ((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (224 mg, 99%), como un aceite de color amarillo claro. MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 223, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 224.

15

La estereoquímica la configuración R de los compuestos de la presente invención, se confirmó, adicionalmente, mediante cristalografía de rayos x del éster etílico del ácido [(*R*)-4-(3-bromo-5-*tert*-butil-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético, preparado a partir de IIa, en concordancia con los procedimientos descritos aquí, en este documento.

20

**Éster etílico del ácido ((*S*)-4-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIb)**



25

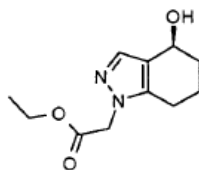
Una solución de éster etílico del ácido ((*S*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (357 mg, 1,0 mmol) en etanol, se hidrogenó, sobre paladio sobre carbono al 10% (40 mg) bajo la presión atmosférica, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se filtró, a continuación a través de un tampón de Celite® (filtro de diatomina). El filtrado, se recolectó, y se concentró, *bajo la acción del vacío*, para proporcionar el éster etílico del ácido ((*S*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (224 mg, 99%). MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 223, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 224.

30

De una forma alternativa, el éster etílico del ácido ((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIa) y el éster etílico del ácido y el éster etílico del ácido ((*S*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (IIb), pueden sintetizarse en concordancia con el esquema 2. Los procedimientos experimentales detallados, se describen abajo, a continuación.

35

**Éster etílico del ácido ((*S*)-4-Hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XVIII)**



40

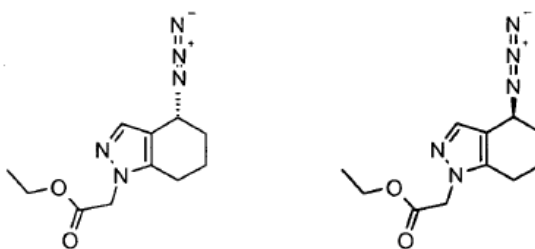
A una solución agitada de éster metílico del ácido (4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (16,7 g, 75,0 mmol) en azeótropos de ácido fórmico - (fracción molar de trietilamina: 0,2857, 45 ml), se le añadió cloro-[(1*S*, 2*S*)-*N*-(toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamin] (mesitilen)rutenio(.) (1,86 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, a una temperatura de 45°C durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, mediante purgado adicional. Después de proceder a enfriar, a la

45

temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1N (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas, se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de elución, 0-4% metanol en diclorometano), para proporcionar el éster etílico del ácido ((S)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (14,3 g, 85%) como un sólido de color blanco, con una pureza enantiomérica  $\geq 99\%$  según se determinó mediante una columna Chiralpak® IA (condición: gradiente: hexano en etanol, caudal de flujo: 15 ml/minuto, y tiempo de retención: 5,8 minutos, para el enantiómero A, y 8,1 minutos, para el enantiómero B).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,47 (s, 1 H), 4,89 (d, 4 H), 4,76 (d, 1 H), 4,20 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,06-1,84 (m, 4 H), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H). MS calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : 224, observado: ( $\text{ESI}^+$ ) [(M+H) $^+$ ] 225.

10 **Éster etílico del ácido ((R)-4-Azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (XXIa) y éster acético del ácido (S)-(4-Azido-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético (XXIb)**

15

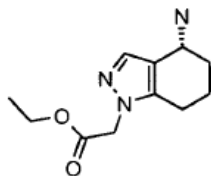


Se procedió a cargar un matraz secado al horno, con éster metílico del ácido ((S)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (14,3 g, 63,8 mmol), difenilfosforilazida (DPPA) (15,1 ml, 70,1 mmol) y tolueno anhidro (100 ml). La mezcla, se enfrió, a una temperatura de  $-6^\circ\text{C}$  en un baño de hielo. Se procedió a añadir 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU) (9,53 ml, 63,8 mmol), mediante procedimiento de goteo, al mismo tiempo que se mantenía, la temperatura interna de la reacción, a un valor por debajo de  $5^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura por debajo de  $10^\circ\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de que se hubiera completado la reacción, se procedió a añadir una solución de cloruro amónico concentrado (50 ml) y, la capa acuosa, se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de elución, acetato de etilo en éter de petróleo al 15 – 30%) para proporcionar una mezcla de dos enantiómeros (10,7 g, 67,4%). El factor de relación del enantiómero (R), con respecto al enantiómero (S), era de 8:2 según se determinó mediante HPLC con columna Chiralpak® IA.

Los dos enantiómeros, se separaron adicionalmente, mediante HPLC, mediante HPLC con columna del tipo Chiralpak® (condición de separación: gradiente: hexano en etanol al 70%; caudal de flujo: 15 ml/minuto; tiempo de retención: 7,4 minutos, para el enantiómero (R) y 8,9 minutos, para el enantiómero (S), para proporcionar el éster etílico del ácido ((R)-4-azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (7,1 g, exceptuando errores,  $\geq 99\%$ ) como un aceite viscoso.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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: ( $\text{ESI}^+$ ) [(M+H) $^+$ ] 250.

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

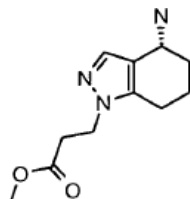
40



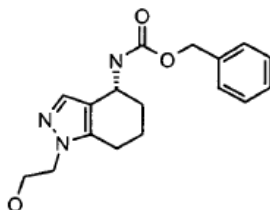
Se procedió a hidrogenar una solución de éster etílico del ácido ((R)-4-azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (1,25 g, 5,0 mmol) en etanol (40 ml), sobre paladio sobre carbono al 10% (130 mg) bajo una presión de 30 psi en un matraz de de alta calidad de 150 ml, de procedencia de la firma Parr, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, a través de un tampón de Celite® (filtro de diatomita). Se procedió a recolectar el filtrado y, éste, se concentró, *bajo la acción del vacío*, para proporcionar el éster metílico del ácido ((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, como un (1,10 g, 98%), el cual se utilizó, en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : 223, observado: ( $\text{ESI}^+$ ) [(M+H) $^+$ ] 224.

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

5

**Éster bencílico del ácido [(R)-1-(2-Hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il]-carbámico (XXIII)**

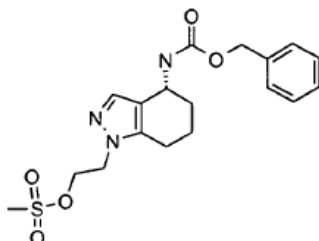
10



15 A una solución de éster etílico del ácido ((R)-4-benciloxycarbonilamino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético (2,00 g, 5,60 mmol) en metanol (150 ml), se le añadió borohidruro sódico (1,61 g, 39,5 mmol). La mezcla se agitó, a una temperatura de 70°C durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse enfriado a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se acidificó a un pH 7, con ácido clorhídrico 5N y, a continuación, ésta se concentró, para eliminar el metanol. La mezcla resultante, se extrajo con diclorometano (20 ml). Después de haber procedido a retirar, mediante filtrado, cualesquiera materiales innobles, de la capa orgánica, el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar el éster bencílico del ácido [(R)-1-(2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il]-carbámico (1,68 g, 95%) como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 315, observado: (ESI<sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>] 316.

**Éster 2-((R)-4-benciloxycarbonilamino-4,5,6,7-tetrahydroindazol-1-il)-etilico del ácido matanosulfónico (XXV)**

25



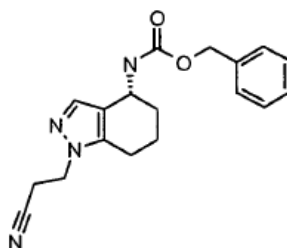
30 A una solución de éster bencílico del ácido [(R)-1-(2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il]-carbámico (755 mg, 2,40 mmol) y piridina (1,45 ml, 18,0 mmol) en diclorometano, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,40 ml, 18,0 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C. La mezcla, se calentó a la temperatura ambiente y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla resultante, se vertió sobre hielo (10 g). Se procedió, a continuación, a separar la capa orgánica, y ésta se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N y bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (metanol en diclorometano al 10%) para proporcionar el éster 2-((R)-4-benciloxycarbonilamino-4,5,6,7-tetrahydroindazol-1-il)-etilico del ácido matanosulfónico (880 mg, 90%) como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 393, observado: (ESI<sup>+</sup>)

[(M+H)<sup>+</sup>] 394.

40

**Éster bencílico del ácido [(R)-1-(2-Ciano-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il]-carbámico (XXVII)**

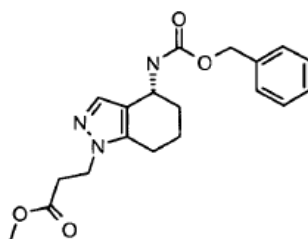
5



A una solución de éster 2-((R)-4-benciloxycarbonilamino-4,5,6,7-tetrahydroindazol-1-il)-etilíco del ácido metano-sulfónico (850 mg, 2,16 mmol) en dimetilsulfoxido (20 ml), se le añadió cianuro sódico (540 mg, 10,8 mmol). La mezcla, a una temperatura de 55°C durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de proceder a enfriar la mezcla, ésta, se vertió en agua, y la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (20 ml 3 4). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea) (metanol en diclorometano al 10%) para proporcionar el éster bencílico del ácido [(R)-1-(2-ciano-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il]-carbámico (600 mg, 85%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 324, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 325.

**Éster metílico del ácido 3-((R)-4-Benciloxycarbonilamino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico (XXVIII)**

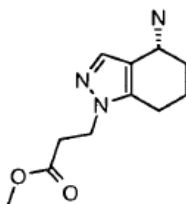
20



Se procedió a agitar una solución de éster bencílico del ácido [(R)-1-(2-ciano-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il]-carbámico (700 mg, 1,96 mmol) en una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en metanol (60 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 32 horas. El pH de la mezcla de reacción, se ajustó, a continuación, a un valor de 7,5-8, con bicarbonato sódico, sódico y, la mezcla resultante, se concentró, *bajo la acción del vacío*. Al residuo, se le añadió diclorometano. El filtrado y la concentración, proporcionaron el éster metílico del ácido (R)-3-(4-benciloxycarbonil-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico (770 mg, 99%) como un sólido de color amarillo. MS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 357, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 358.

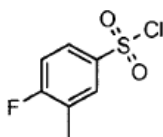
**Éster metílico del ácido 3-((R)-4-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico (III)**

35



Se procedió a hidrogenar una solución de éster metílico del ácido 3-((R)-4-benciloxycarbonil-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico (150 mg, 0,42 mmol) en metanol, sobre paladio sobre carbono al 10% (30 mg) bajo la presión atmosférica, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se filtró, y el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar el éster metílico del ácido 3-((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico (93 mg, 99%), como un aceite de color amarillo. MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 223, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 224.

El éster metílico del ácido 3-(4-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico, se obtuvo, partiendo del éster metílico del ácido (4-benciloxycarbonilamino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético, racémico, mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el éster metílico del ácido 3-((R)-4-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico.

**Preparación del cloruro de 4-fluoro-3-metil-bencenosulfonilo**

5

Se procedió a mezclar 4-Fluoro-3-metil-fenilamina (10 g, 79,9 mmol), con ácido trifluoroacético (100 ml), en un matraz de 250 ml de capacidad útil. Después de enfriar la mezcla, a una temperatura de 0°C, se procedió a añadir, lentamente, ácido clorhídrico concentrado (10 ml), seguido de la adición de una solución de nitrito sódico (6,95 g, 100,67 mmol) en agua (5 ml), mediante procedimiento de goteo, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 0°C. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de otros 10 minutos adicionales y, a continuación, ésta se vertió sobre una mezcla agitada de ácido acético (120 ml), ácido sulfuroso (solución dióxido de azufre acuoso 0,94 N, 120 ml), cloruro de cobre(II) (13,6 g, 79,9 mmol) y cloruro de cobre(I) (100 mg) a una temperatura de 0°C. Se dejó que, la mezcla resultante, se calentara a la temperatura ambiente, y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 horas y, a continuación, se vertió sobre agua (200 ml). La capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, y éstas se concentraron, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo en éter de petróleo al 20%), para proporcionar el cloruro de 4-fluoro-3-metil-bencenosulfonilo (5,2 g, 31,2%) (referencia: Cherney, R.J. et al., J. Med. Chem. 46 (2003) 1811). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,96-7,90 (m, 2 H), 7,284-7,229 (m, 1 H), 2,42 (d, J = 1,6 Hz, 3 H).

10

15

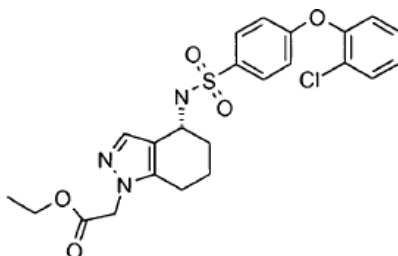
20

Los ejemplos que se facilitan a continuación, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descritos para el cloruro de 4-fluoro-3-metil-bencenosulfonilo, a partir de aminas fenil-sustituídas, comercialmente disponibles en el mercado.

Amina de partida	Cloruro de sulfonilo	<sup>1</sup> H NMR-(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
4-Fluoro-3- 8,33	Cloruro de 4-Fluoro-3-trifluorometil-	8,35-8,37 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,29-
trifluorometilfenilamina H)	bencenosulfonilo	(m, 1 H), 7,50-7,54 (t, J = 6,0 Hz, 1
3-Fluoro-5- Hz,	Cloruro de 3-Fluoro-5-trifluorometil-	8,15 (s, 1 H), 7,97-7,99 (d, J = 4,0
trifluorometilfenilamina	bencenosulfonilo	1 H), 7,74-7,76 (d, J = 4,0 Hz, 1 H)

25 **PART II: PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE INTERÉS****EJEMPLO 1-1****Éster etílico del ácido {(R)-4-[4-(2-Cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

30



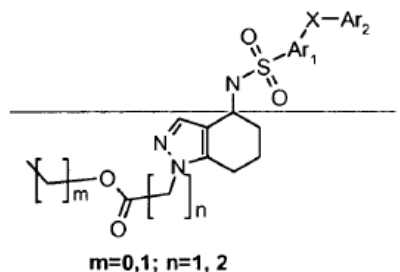
35

Se procedió a añadir una solución de dimetil-piridin-4-il-amina (122 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), mediante procedimiento de goteo, a una solución de éster etílico del ácido 3-((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (112 mg, 0,5 mmol) y cloruro de 4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilo (364 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la

noche y, a continuación, se concentró. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de elución, 0-5% metanol en diclorometano 0 – 5%), para proporcionar el éster etílico del ácido  $\{(R)\}$ -4-[4-(2-clorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (167 mg, 68%), como un sólido de color blanco. MS calculado para  $C_{23}H_{24}ClN_3O_5S$  : 489, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 490.

5 EJEMPLOS 1-2 a 1-6

10



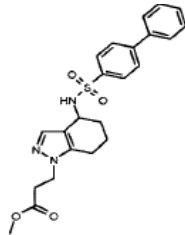
15

Los ejemplos siguientes 1–2 a 1–6, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1, utilizando el éster etílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético ó el éster etílico del ácido 3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético ó el éster metílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico, y los apropiados cloruros de bencenosulfonilo sustituidos, comercialmente disponibles en el mercado

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
1-2	Éster etílico del ácido [( <i>R</i> )-4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	440	
1-3	Éster etílico del ácido [4-(4-Fenoxi-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il]-acético	456	
1-4	Éster etílico del ácido {4-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	446	
1-5	Éster etílico del ácido [4-(3-Fenoxi-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	456	

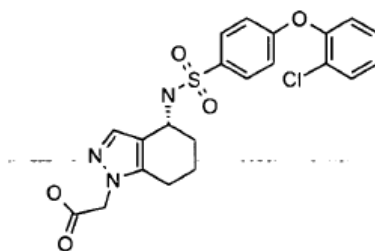


(Continuación tabla)

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
1-6	Éster metílico del ácido 3-[4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico	440	

**EJEMPLO 1-1 a**5 **Ácido {(R)-4-[4-(2-Cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

10



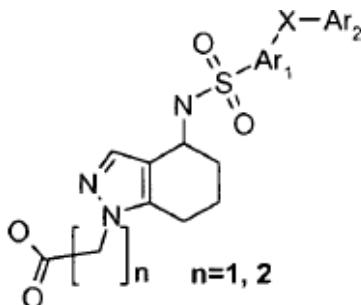
15

20

**[0172]** A una solución de éster etílico del ácido {(R)-4-[4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (ejemplo 1-1) (167 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se la añadió hidróxido sódico 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y a continuación, ésta se extrajo con éter dietílico (10 ml). Se descartó la fase orgánica. La capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, a un pH 4, y ésta se agitó, con éter dietílico (3 ml) y éter de petróleo (9 ml) a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla resultante, se filtró, a través de un embudo de vidrio, para proporcionar el ácido {(R)-4-[4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (124 mg, 79%) como una materia en polvo de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,94 (d, 2 H), 7,60 (q, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,07 (d, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,37 (t, 1 H), 2,60-2,48 (m, 2 H), 1,94-1,75 (m, 4 H). MS calc. (calculado) para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 461, observ. (observado) (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 462.

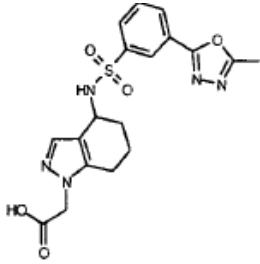
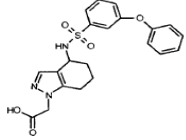
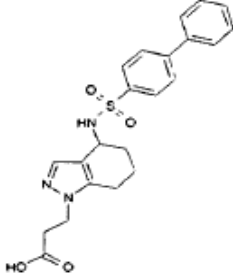
## EJEMPLOS 1-2a a 1-6a

5



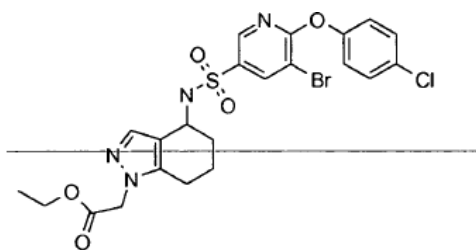
10 Los ejemplos siguientes 1-2a, a 1-6a, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1a, a partir de los correspondientes ésteres 1-2 a 1-6.

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
1-2 a	Ácido [(R)-4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,04 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=3,92, 2,65 Hz, 3 H) 7,77 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 7,52 (td, J=7,64, 1,89 Hz, 2 H) 7,45 (dd, J=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 4,76 (s, 2H) 4,28 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 2,32 - 2,48 (m, 2 H) 1,82 (s., 1 H) 1,68 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 1,51 (s, 1 H)	412	
1-3 a	Ácido [4-(4-fenoxibenzenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	7,93 (d, 2 H), 7,49 (t, 2 H), 7,27 (t, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,36 (t, 1H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 4 H)	428	

1-4 a	Ácido {4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benceno-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,57 (t, J=1,52 Hz, 1 H), 8,34 - 8,30 (m, 1 H), 8,19 - 8,14 (m, 1 H), 7,84 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,45 (s, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,61 - 2,47 (m, 2 H), 2,00 - 1,90 (m, 1 H), 1,88-1,69(m,3H)	418	
1-5 a	Ácido [4-(3-fenoxibenceno-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	7,68 - 7,65 (m, 1 H), 7,59 (t, J=7,96 Hz, 1 H), 7,46 - 7,39 (m, 3 H), 7,31 - 7,25 (m, 1 H), 7,19 (t, J=7,45 Hz, 1 H), 7,07 (dd, 2 H), 6,62 (dd, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 4,33 (t, 1 H), 2,60 - 2,38 (m, 2 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), 1,87 - 1,61 (m, 3 H)	428	
1-6 a	Ácido 3-[4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-propiónico	7,99 (d, 2 H), 7,86 (d, 2 H), 7,72 (d, 2 H), 7,49 (t, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 6,67 (s, 1 H) 4,37 (t, 1 H), 4,15 (t, 2 H), 2,75 (t, 2 H), 2,72 - 2,52 (m, 2 H), 1,98 - 1,88 (m, 1 H), 1,83-1,68(m,3H)	426	

**EJEMPLO 2-1**

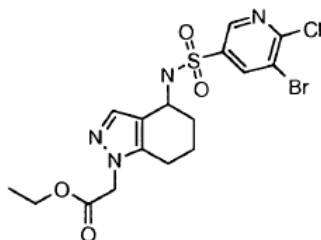
Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



5

Éster etílico del ácido [4-(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético

10

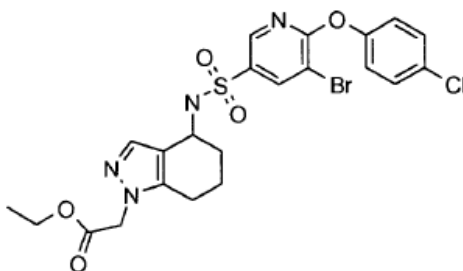


Partiendo de éster etílico de ácido 3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético y del cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonylo, y mediante la utilización del ejemplo descrito para el ejemplo 1-2, se preparó el éster etílico del ácido 1-1, [4-(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético. MS calculado para  $C_{16}H_{18}BrClN_4O_4S$ : 476, observado:  $(ESI^+)[(M+H)^+]$  477.

15

Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético

20

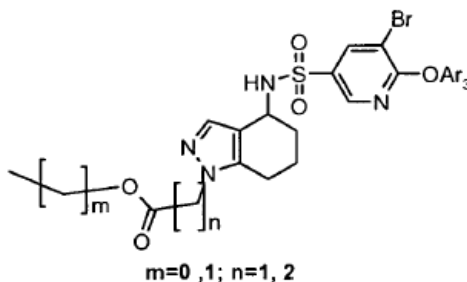


La mezcla de éster etílico del ácido [4-(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético (50 mg, 0,10 mmol), hidruro sódico (dispersado al 60% en aceite mineral, 20 mg, 0,50 mmol) y 4-clorofenol (0,4 ml, 3,79 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml), se calentó, en un horno microondas a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, ésta se acidificó con ácido acético, a un pH 5, se filtró a través de un embudo de vidrio, y de purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el éster etílico del ácido {4-[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético (30 mg, 52,6%) como una materia en polvo de color blanco. MS calculado para  $C_{22}H_{22}BrClN_4O_5S$  : 548, observado  $(ESI^+)[(M+H)^+]$ : 569.

30

#### EJEMPLOS 2-2 a 2-12

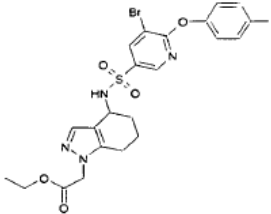
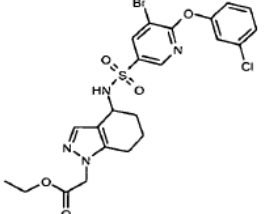
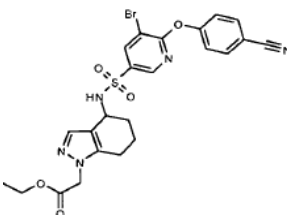
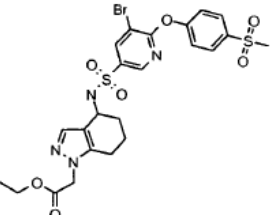
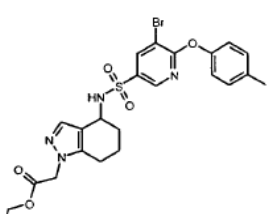
35

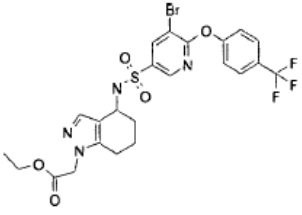


40

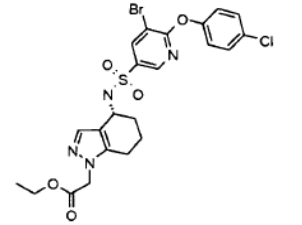
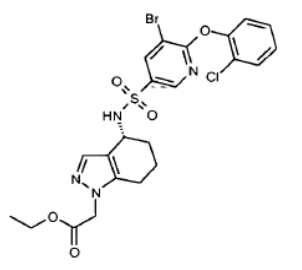
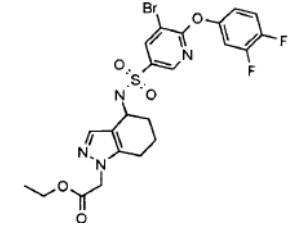
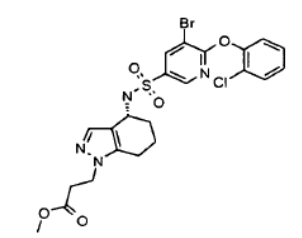
Los siguientes ejemplos 2-2 a 2-12 se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 2-1, mediante la utilización del éster etílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético ó el éster

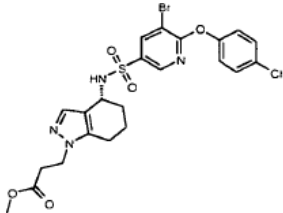
etílico del ácido 3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, ó el éster metílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico, cloruro de 5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilo y los apropiados fenoles sustituidos comercialmente disponibles (Ar<sub>3</sub>OH).

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
2-2	Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(4-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	553	
2-3	Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(3-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	569	
2-4	Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(4-cianofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	560	
2-5	Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(4-metano-sulfonil-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	613	
2-6	Éster etílico del ácido [4-(5-Bromo-6- <i>p</i> -toliloxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	549	

2-7	Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(4-trifluorometilfenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetra hidro-indazol-1-il}-acético	603	
-----	---	-----	---

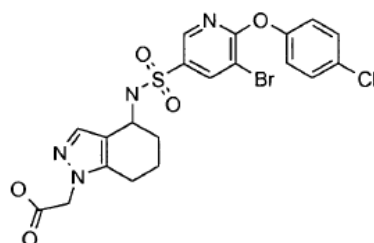
(Continuación tabla)

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
2-8	Éster etílico del ácido {(R)-4-[5-Bromo-6-(4-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	569	
2-9	Éster etílico de ácido {(R)-4-[5-Bromo-6-(2-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	569	
2-10	Éster etílico del ácido {4-[5-Bromo-6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	571	
2-11	2-11 3-((R)-4-[5-Bromo-6-(2-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	569	

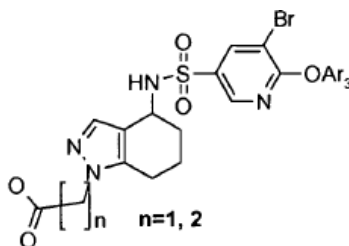
2-12	Éster etílico del ácido 3-(( <i>R</i> )-4-[5-Bromo-6-(4-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	569	
------	---	-----	---

**EJEMPLO 2-1a****Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

5

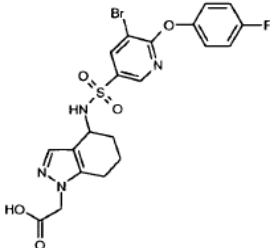


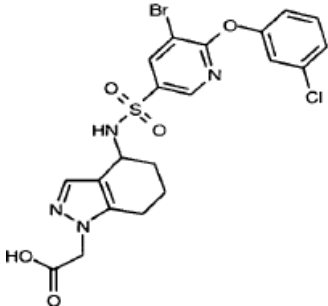
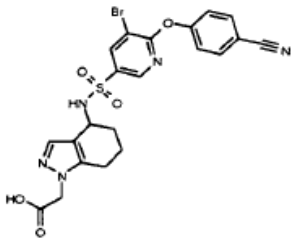
10 Partiendo del éster etílico del ácido {4-[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo el ácido {4-[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (10 mg, 52,7%), como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD δ ppm 8,49 (t, 2 H), 7,44 (dd, 4 H), 6,88 (s, 1 H), 4,41 (t, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 2,79-2,57 (m, 2 H), 2,03-1,71 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S : 540, observado : (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 541.

15 **EJEMPLOS 2-2a a 2-12a**

20

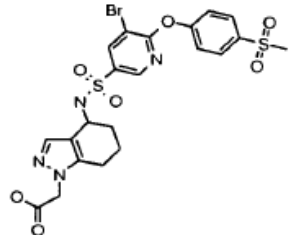
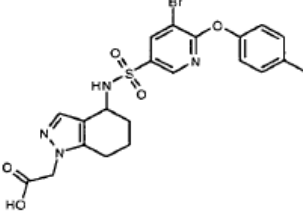
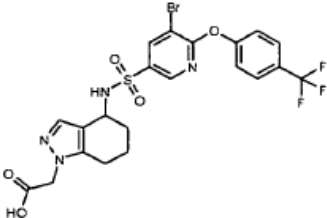
Los siguientes ejemplos 2-2a a 2-12a se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1-1a a partir de los correspondientes ésteres 2-2 a 2-12.

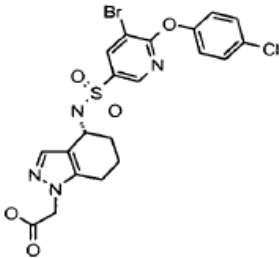
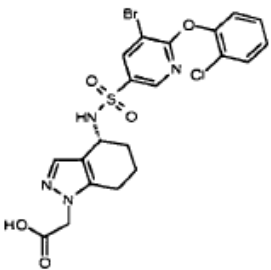
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> D) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
2-2 a	Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	8,50 (s, 2 H), 7,24 - 7,16 (m, 4 H), 6,90 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,42 (t, 1 H), 2,63 - 2,44(m, 2 H), 1,99 - 1,89 (m, 1 H), 1,87	525	

		-1,69 (m, 3 H)		
2-3 a	Ácido {4-[5-Bromo-6-(3-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	8,55 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=8,08$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=6,06$ Hz, 1 H), 5,45 (s, 1 H) 4,76 (d, 2 H), 4,50 - 4,41 (m, 1 H), 2,59 - 2,41 (m, 2 H), 1,99 - 1,89 (m, 1 H), 1,87 - 1,69 (m, 3 H)	541	
2-4 a	Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-cianofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	8,78 (t, 2 H), 8,55-7,42 (dd, 4 H), 6,92 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,46 (t, 1 H), 2,58-2,52 (m, 2 H), 2,05-1,74 (m, 4 H)	532	

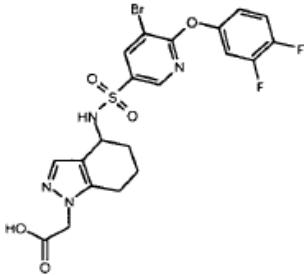
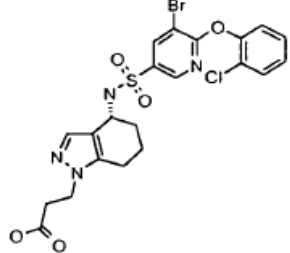
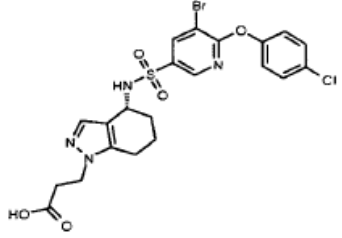


(Continuación tabla (1))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> D) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
2-5 a	Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-metanosulfonilfenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	8,56 (d, 2 H), 8,06 (d, 2 H), 7,49 (d, 2H), 6,90 (s,1H), 4,77 (s, 2 H), 4,45 (s, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,54 (d, 2 H), 1,98 - 1,90 (m, 1 H), 1,88 - 1,71 (m, 3 H)	585	
2-6 a	Ácido [4-(5-Bromo-6- <i>p</i> -toliloxipiridin-3-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,48 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,24 (dd, 4 H), 6,90 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,42 (s, 1 H), 2,9 (q, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,04-1,72 (m, 4 H)	521	
2-7 a	Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-trifluorometilfenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetra hidroindazol-1-il}-acético	8,55 (s, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 7,43 (d, 2H), 6,86 (s,1H), 4,71 (s, 2 H), 4,43 (s,1H),2,57-2,51 (m, 2 H), 2,00-	575	

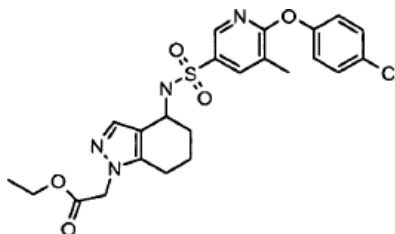
		1,76 (m, 4 H)		
2-8 a	Ácido {(R)-4-[5-Bromo-6-(4-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	8,49 (t, 2 H), 7,44 (dd, 4 H), 6,88 (s, 1 H), 4,41 (t, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 2,79-2,57 (m, 2 H), 2,03-1,71 (m, 4 H)	541	
2-9 a	Ácido {(R)-4-[5-Bromo-6-(2-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	8,54 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,46 (t, J=5,43 Hz, 1 H), 2,67 - 2.51 (m, 2 H), 2,02 - 1,93 (m, 1 H), 1,83 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 1,76 - 1,66 (m, 1 H)	541	

(Continuación tabla (2))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
2-10 a	Ácido {4-[5-Bromo-6-(3,4-difluorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	8,56 - 8,48 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,37 (q, 1 H), 7,27 (ddd, <i>J</i> =10,93, 6,76, 2,78 Hz, 1 H), 7,08 - 7,03 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,49 (t, <i>J</i> =5,68 Hz, 1 H), 2,74 - 2,58 (m, 2 H), 2,06 - 1,95 (m, 1 H), 1,86 (d, <i>J</i> =5,05 Hz, 2 H), 1,71 (dd, <i>J</i> =13,89,6,82Hz, 1 H)	543	
2-11 a	Ácido 3-(( <i>R</i> )-4-[5-Bromo-6-(2-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-propiónico	8,50 (d, 2 H), 7,53 (t, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,31 (m, 2H), 6,82 (s, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 2,60 (m, 4 H), 1,90-1,66 (m, 4 H)	555	
2-12 a	Ácido 3-(( <i>R</i> )-4-[5-Bromo-6-(4-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-propiónico	8,49 (t, 2 H), 7,46-7,19 (dd, 4 H), 6,88 (s, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 2,60 (m, 4 H), 1,93-1,71 (m, 4 H)	555	

**EJEMPLO 3-1****Éster etílico del ácido {4-[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-metil-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

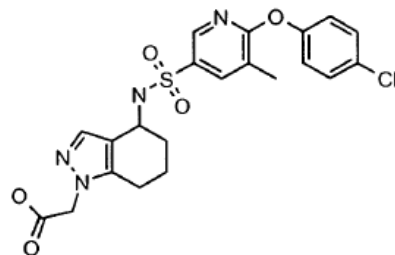
5



10 Se procedió a calentar una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il}-acético (70 mg, 0,123 mmol, preparada de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, en el ejemplo 2-1), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (1 mg, 0,012 mmol), tert.-butóxido potásico (2,5 mg, 0,29 mmol), ácido metilborónico (12 mg, 0,184 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml), en un horno microondas, a una temperatura de 160 °C durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, ésta se acidificó a un pH 6, mediante la adición de ácido acético. El precipitado resultante, se filtró, a través de un embudo de vidrio, para proporcionar el éster etílico del ácido {4-[6-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (30 mg, 48%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S : 504, observado : (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 505.

**EJEMPLO 3-1a****Ácido {4-[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-metil-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

20



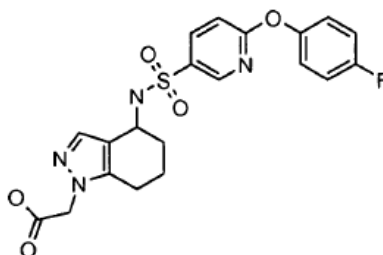
25

A partir del éster etílico del ácido {4-[6-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo el ácido {4-[6-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (10 mg, 36%), como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>HNMNR(400 MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,40 (dd, 4 H), 6,81 (s, 1 H), 4,78 (S, 2 H), 4,36 (s, 1 H), 2,68-2,40 (m, 5 H), 2,03-1,69 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S : 476, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 477.

30

**EJEMPLO 4-1a****Ácido {4-[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

35



40 Una solución de ácido f{4-[5-bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il}-acético (ejemplo 2-2a) (20 mg, 0,038 mmol) en metanol (5 ml) ,se hidrogenó sobre paladio sobre carbono al 10% (2 mg) bajo una presión de 30 psi, en un matraz de de alta calidad de 50 ml, de procedencia de la firma Parr, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla se filtró, a través de un embudo de vidrio. El filtrado se concentró, bajo la acción del vacío, y a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el ácido {4-[6-(4-fluoro-fenoxi) -piridin-3-

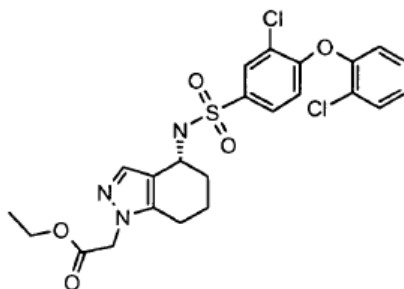
45

sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (5 mg, 30%) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,62 (d, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 7,20 (m, 5 H), 6,87 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,42 (m, 1 H), 2,57 (m, 2 H), 2,01-1,72 (m, 4 H). MS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$  : 446, observado : (ESI $^+$ ) [(M+H) $^+$ ] 447.

#### EJEMPLO 5-1

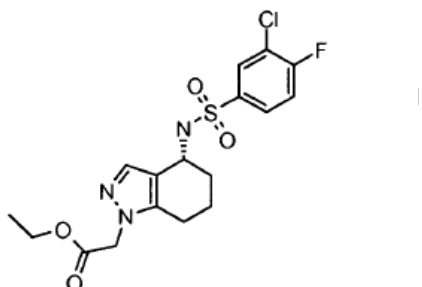
##### 5 Éster etílico del ácido {(R)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

10



##### 15 Éster etílico del ácido [(R)-4-[(3-Cloro-4-fluoro-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

15



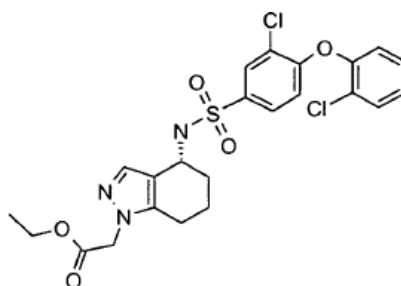
20

Se procedió a preparar el éster etílico del ácido [(R)-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1-1, a partir del éster etílico del ácido 3-((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético y cloruro de 3-cloro-4-fluoro-benceno-sulfonio. MS calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$  : 415, observado : (ESI $^+$ ) [(M+H) $^+$ ] 416.

25

##### 30 Éster etílico del ácido {(R)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

30

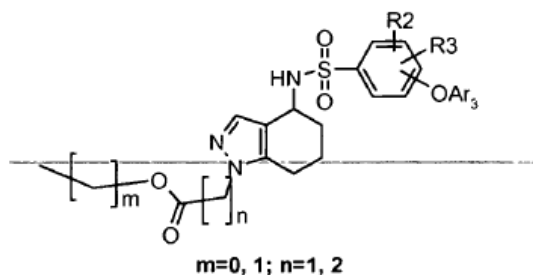


35 Se procedió a calentar una mezcla de éster etílico del ácido [(R)-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (24,0 mg, 0,058 mmol), hidruro sódico (dispersado al 60% en aceite mineral, 11,6 mg, 0,29 mmol) y 2-clorofenol (51,9 mg, 0,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), en un horno microondas a una temperatura de 150 °C durante un transcurso de tiempo de 40 minutos. La mezcla resultante, se acidificó, con ácido clorhídrico 0,1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró, *bajo la acción del vacío*, y se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de elución, 0-5% metanol en diclorometano) para proporcionar el éster etílico del ácido {(R)-4-[3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)- (26,0 mg, 46,4%), MS calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  : 523, observado : (ESI $^+$ ) [(M+H) $^+$ ] 524.

40

## EJEMPLOS 5-2 a 5-7

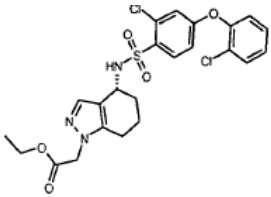
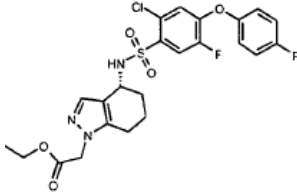
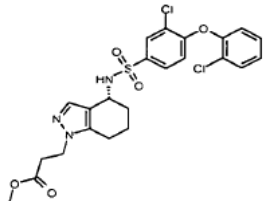
5



10

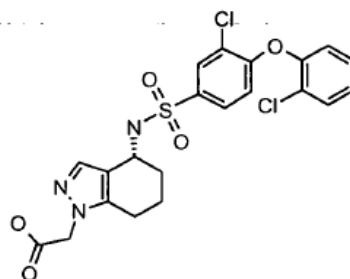
Los siguientes ejemplos 5-2 a 5-7 se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para ejemplo 5-1 mediante la utilización de los apropiados éster etílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético ó el éster etílico del ácido 3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético ó el éster metílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-propiónico, cloruros de bencenosulfonilo sustituidos XXXIII, preparados, ó comercialmente disponibles en el mercado, y fenoles sustituidos ( $Ar_3OH$ )

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
5-2	Éster etílico del ácido 5-2 {4-[4-(3-Clorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético	490	
5-3	Éster etílico del ácido 5-3 {4-[4-(4-Clorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il}-acético	490	
5-4	Éster etílico del ácido [4-(3-Fenoxi-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	524	

5-5	Éster etílico del ácido {(R)-4-[2-Cloro-4-(2-clorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	525	
5-6	Éster etílico del ácido 5-6 {(R)-4-[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético	526	
5-7	Éster etílico del ácido 5-7 3-((R)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	526	

**EJEMPLO 5-1a****Ácido {(R)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

5



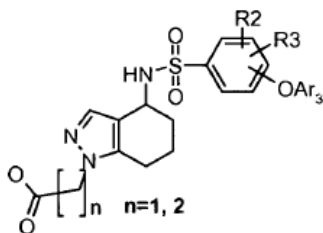
10

A partir del éster etílico del ácido {(R)-4-[3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1 a, se obtuvo del ácido {(R)-4-[3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il}-acético (12,0 mg, 50,8 %), como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,40 (s, 1 H), 2,55 (d, 2 H), 1,77-1,96 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S : 495, observado : (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 496.

15

## EJEMPLOS 5-2a a 5-7a

5



Los siguientes ejemplos 5-2a a 5-7a, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para ejemplo 1-1a, a partir de los correspondientes ésteres 5-2 a 5-7.

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
5-2 a	Ácido {4-[4-(3-Clorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetra hidroindazol-1-il}-acético	7,94 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 7,43 (t, J=8,08 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J=7,71, 1,64 Hz, 1 H), 7,19 -7,16 (m, 3 H) 7,05 (dd, J=7,07, 1,26 Hz, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 2,60 -2,43 (m, 2 H), 1,99 -1,90 (m, 1 H), 1,85 -1,67 (m, 3 H)	462	
5-3 a	Ácido {4-[4-(4-Clorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-acético	7,92 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 7,13 (dd, J=12,88, 8,84 Hz, 4 H), 6,67 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,35 (t, 1 H), 2,61 - 2,42 (m, 2 H), 2,00 - 1,88 (m, 1 H), 1,84-1,76(m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1 H)	462	

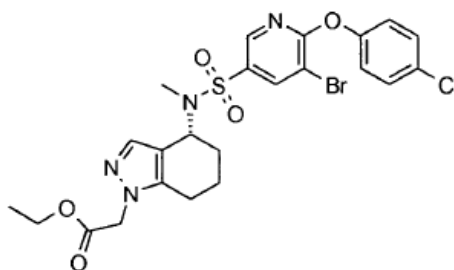




		(t, J=10,4, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 2,81 (t, J=13,2, 3 H), 2,58-2,70 (m,2H), 2,06-1,71 (m, 4 H)		
--	--	--	--	--

**EJEMPLO 6-1****Éster etílico del ácido ((R)-4-[(5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

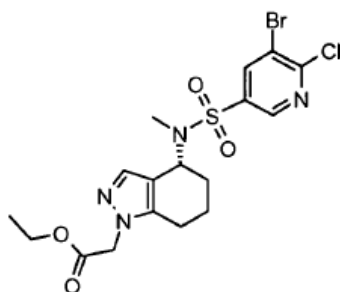
5



10

**Éster etílico del ácido {(R)-4-[(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

15



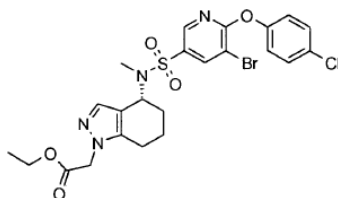
20

A una solución de éster etílico del ácido [(R)-4-(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (preparada de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, en el ejemplo 2-1, 1ª etapa) (740 mg, 1,55 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se le añadió yoduro de metilo (655 mg, 4,65 mmol) y carbonato potásico (641 mg, 4,65 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, y a continuación, se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo de vidrio. El filtrado, se concentró, *bajo la acción del vacío*, y el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de elución, 0-10% metanol en diclorometano), para proporcionar el éster metílico del ácido {(R)-4-[(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (680 mg, 89%), como un sólido de color amarillo. MS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S : 490, observado : (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 491.

25

**Éster etílico del ácido ((R)-4-[(5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

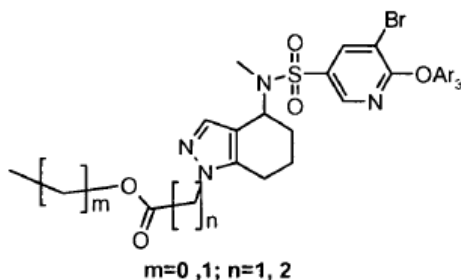
35



Se procedió a calentar la mezcla de éster etílico del ácido  $((R)$ -4-[(5-Bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (80 mg, 0,16 mmol), hidruro sódico (dispersado al 60% en aceite mineral, 40 mg) y 4-clorofenol (315 mg, 2,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), en un horno microondas, a una temperatura de 100 °C durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, y, a continuación, ésta se acidificó con ácido clorhídrico 0,1 N, a un pH 5. El precipitado, se filtró, a través de un embudo de vidrio, y se purificó, mediante HPLC preparativa, para proporcionar el éster etílico del ácido  $((R)$ -4-[[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (70 mg, 75%), como una materia en polvo de color blanco. MS calculado para  $C_{23}H_{24}BrClN_4O_5S$ : 582, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 583.

#### EJEMPLOS 6-2 a 6-14

10

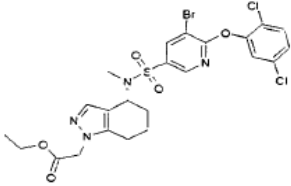
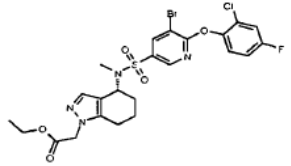
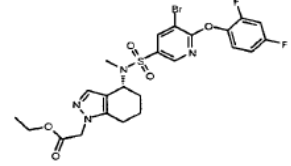
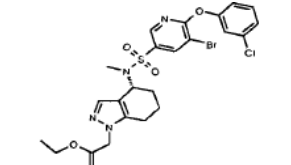


15

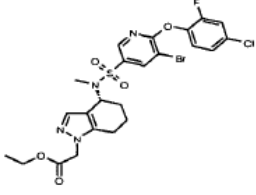
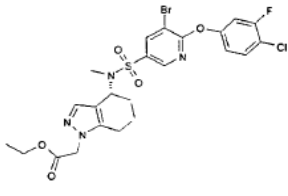
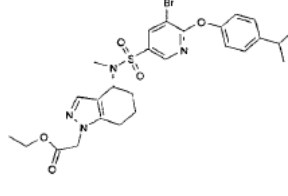
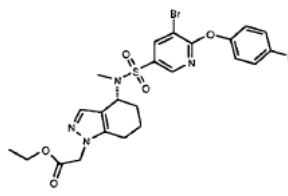
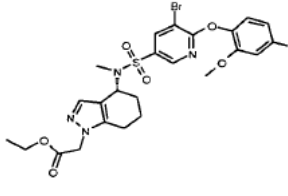
20

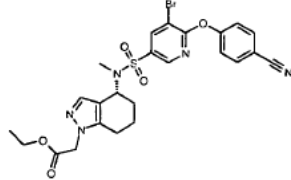
Los siguientes ejemplos 6-2 a 6-14, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 6-1, mediante la utilización del éster etílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, cloruro de 5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonilo y los apropiados fenoles sustituidos ( $Ar_3OH$ ), comercialmente disponibles en el mercado.

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
6-2	Éster etílico del ácido $((R)$ -4-[[5-Bromo-6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	583	
6-3	Éster etílico del ácido $((R)$ -4-[[5-Bromo-6-(3,5-dicloro-fenoxi)piridin-3-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	617	
6-4	Éster etílico del ácido $((R)$ -4-[[5-Bromo-6-(2,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	617	

6-5	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(2,5-diclorofenoxi)-piridin-3-sulfonyl]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	617	
6-6	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonyl]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	601	
6-7	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)-piridin-3-sulfonyl]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	585	
6-8	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(3-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonyl]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	583	

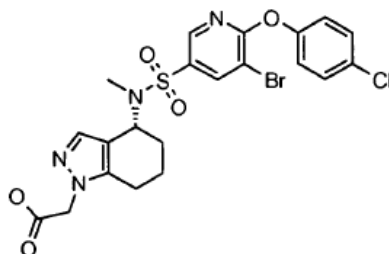
(Continuación tabla)

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
6-9	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	601	
6-10	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	601	
6-11	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-isopropil-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-	591	
6-12	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-acético	567	
6-13	Éster etílico del ácido 6-13 (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-	597	

6-14	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-cianofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	574	
------	--	-----	---

**EJEMPLO 6-1a****Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

5



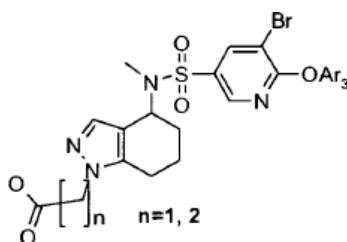
10

A partir del éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1 a, se obtuvo el ácido ((*R*)-4-[[5-bromo-6-(4-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (50 mg, 75%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,54 (q, 2 H), 7,47-7,18(m, 4 H), 6,75 (s, 1 H), 5,13 (q, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,55 (m, 2 H), 2,06-1,65 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S : 554, observado : (ESI [(M+H)<sup>+</sup>] 555.

15

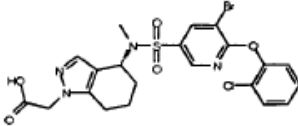
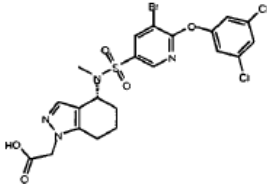
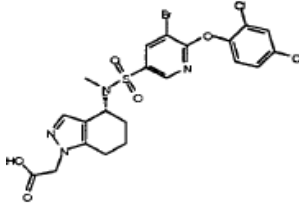
**EJEMPLOS 6-2a a 6-14a**

20

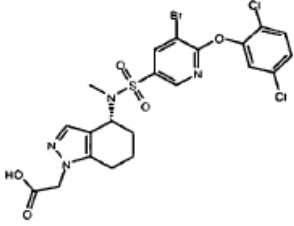
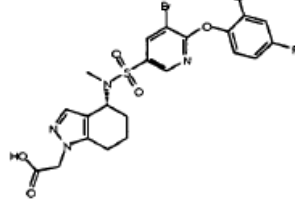
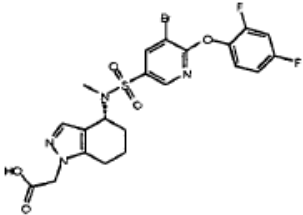


Los siguientes ejemplos 6-2a a 6-14a se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1-1a, a partir de los correspondientes ésteres 6-2 a 6-14.

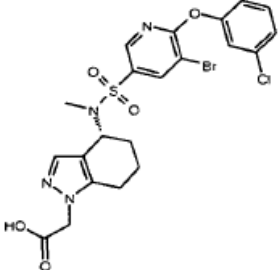
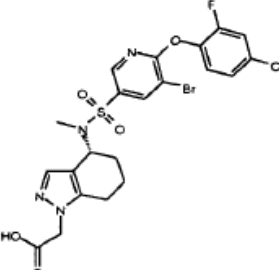
25

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
6-2 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(2-clorofenoxi)-piridin-3-sulfo-nil]metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,58 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 6,71 (s,1H), 5,12 (d, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,54 (m, 2 H), 2,05-1,82 (m, 4 H)	555	
6-3 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(3,5-diclorofenoxi)-piridin-3-sulfonyl]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,60 (d, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 6,82 (m, 1 H), 5,14 (t, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,57 (s, 2 H), 2,05-1,67 (m, 4 H)	589	
6-4 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(2,4-diclorofenoxi)-piridin-3-sulfonyl]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,61 (d,1H), 8,54 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 1 H), 7,38 (d,1H), 6,72 (s, 1 H) 5,10 -5,17 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H) 2,63 - 2,48 (m, 2 H), 2,10 - 2,01 (m, 1 H), 1,90 -1,75 (m, 2 H), 1,75 -1,64(m,1 H)	589	

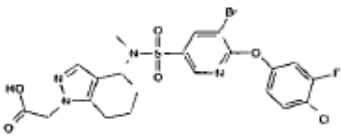
(Continuación tabla (1))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
6-5 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{5-Bromo-6-(2,5-diclorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino}-,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,61 (d,1H), 8,55 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,16 - 5,10 (m, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,63 -2,49 (m, 2 H), 2,10 - 2,00 (m, 1 H), 1,89 - 1,75 (m, 2 H), 1,75 - 1,64 (m, 1 H)	589	
6-6 a	Ácido 6-6a (( <i>R</i> )-4-{{5-Bromo-6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-etilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,60 (d,1H), 8,55 (d, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,16 (t, 1 H), 4,76 (s,2H), 2,68 (s,3H), 2,54 (s, 2 H), 2,05-1,67 (m, 4 H)	573	
6-7 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{5-Bromo-6-(2,4-difluorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,60 (d,1H), 8,55 (d, 1 H), 7,42 -7,35 (m, 1 H), 7,22 - 7,15 (m, 1 H), 7,07 (t, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,17 -5,11 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 2,68 (s, 3 H) 2,49 - 2,62 (m, 2H ), 2,09 - 2,00 (m, 1 H), 1,89-1,76(m,2 H),	557	

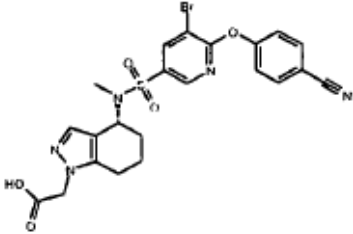


		1,75 - 1,63 (m, 1 H)		
6-8 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(3-clorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,57 (dd, 2 H), 7,46 (t, 1 H), 7,36 -7,31 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 5,18 - 5,12 (m, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,62 - 2,49 (m, 2 H), 2,10 - 2,02 (m, 1 H), 1,90 - 1,76 (m, 2 H), 1,74 - 1,64 (m, 1 H)	555	
6-9 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,61 (d,1H), 8,56 (d, 1 H), 7,44 -7,30 (m, 3 H), 6,77 (s, 1 H), 5,18 -5,11 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,63 - 2,48 (m, 2 H), 2,10 - 2,01 (m, 1 H), 1,88 -1,76 (m, 2 H), 1,74 - 1,63 (m, H)	573	

(Continuación tabla (2))

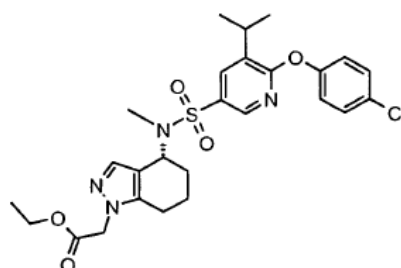
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
6-10 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,58 (d, 2 H), 7,58 (t, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,10 (d,1H), 6,79 (s, 1 H), 5,18 - 5,12 (m, 1 H), 4,81 (s, 2 H),	573	

		2,67 (s, 3 H), 2,64 -2,48 (m, 2 H), 2,10 - 2,02 (m, 1 H), 1,90 - 1,76 (m, 2 H), 1,69 (q, 1 H)		
6-11 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{5-Bromo-6-(4-isopropilfenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,54 (dd, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 7,11 (d, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 5,17 - 5,11 (m, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,03 - 2,92 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,63 - 2,49 (m, 2 H), 2,10 - 2,02 (m, 1 H), 1,89-1,76 (m, 2 H), 1,74 - 1,64 (m, 1 H), 1,30 (d, 6 H)	563	
6-12 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{5-Bromo-6-(4-fluorofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,57 (d, 1H), 8,54 (s, 1 H), 7,23 (m, 4 H), 6,73 (s, 1 H), 5,15 (t, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,57 (s, 2 H), 2,04-1,67 (m, 4 H)	539	
6-13 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{5-Bromo-6-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,53 (d, 1H), 8,49 (d, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,14 - 5,08 (m, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,63 - 2,49 (m, 2 H), 2,10 - 2,01 (m, 1 H), 1,90 -1,76 (m, 2 H), 1,75 - 1,64 (m,	569	

		1 H)		
6-14 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Bromo-6-(4-cianofenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,60 (dd, 2 H), 7,87 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 5,18 - 5,11 (m, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 2,64 - 2,49 (m, 2 H), 2,09 - 2,00 (m, 1 H), 1,89 - 1,77 (m, 2H ), 1,76 - 1,65 (m, 1 H)	546	

**EJEMPLO 7-1****Éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

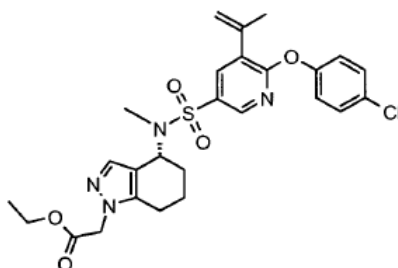
5



10

**Éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-isopropenil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

15



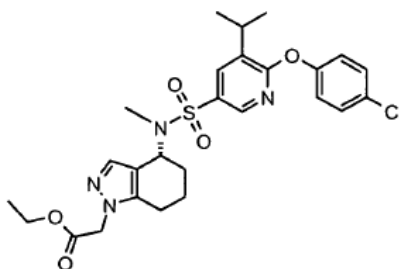
20

A partir del éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético y ácido isopropenilbórico, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 3-1, se preparó el éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-isopropenil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (42 mg, 73%) como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S : 544, observado: (ESI\*) [(M+H)<sup>+</sup>] 545.

25

**Éster etílico del ácido ((R)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

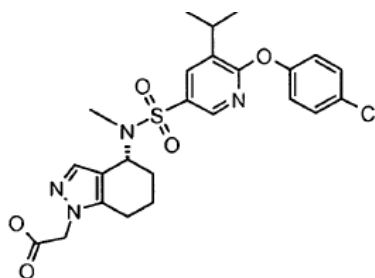
5



10 Se procedió a hidrogenar una solución de éster etílico del ácido ((R)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-isopropenil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (42 mg, 0,077 mmol) en metanol, sobre paladio sobre carbono, al 10% (6 mg), durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se filtró, a través de un embudo de vidrio y el filtrado, se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el éster etílico del ácido ((R)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (22,4 mg, 53%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 546, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 547.

**EJEMPLO 7-1a****Ácido ((R)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

20



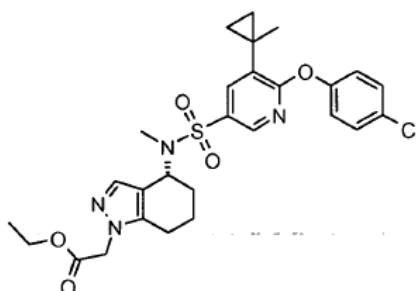
25

A partir del éster etílico del ácido ((R)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo del ácido ((R)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (16 mg, 75%), como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,43 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,47-7,17 (dd, 4 H), 6,56 (s, 1 H), 5,13 (t, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,57 (s, 2 H), 2,04-1,67 (m, 4 H), 1,41, (t, 6 H). MS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S : 518, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 519.

30

**EJEMPLO 8-1****Éster etílico del ácido ((R)-4-[[6-(4-cloro-fenoxi)-5-(1-metil-ciclopropil)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético**

35

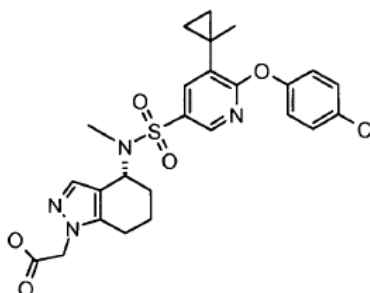


40

A una solución de éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[5-bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético (87,6 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió una solución de diazometano en éter dietílico (1M, 8 ml), lentamente, a una temperatura de 0 °C bajo una atmósfera de argón, seguido de acetato de paladio (5 mg). Después de haber procedido a agitar la mezcla, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, se añadió una segunda porción de acetato de paladio (5 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, seguido de la adición de una segunda porción de una solución de diazometano en éter dietílico (1M, 5 ml). Después de haberse agitado, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo una atmósfera de argón, la mezcla de reacción, se extinguió, mediante la adición de un pequeño número de gotas de ácido acético, ésta se filtró a través de un embudo de vidrio, y se concentró, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante columna flash (de evaporación instantánea) (gradiente de elución, 0-10% metanol en diclorometano), para proporcionar el éster etílico del ácido ((*R*)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (67,9 mg, 81,0%), como un semisólido incoloro. MS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 558, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 559.

#### EJEMPLO 8-1a

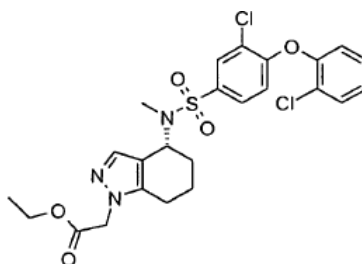
15 **Ácido ((*R*)-4-[[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-(1-metil-ciclopropil)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**



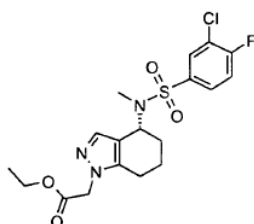
A partir del éster etílico del ácido ((*R*)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1 a, se obtuvo del ácido ((*R*)-4-{metil-[3-(1-metil-ciclopropil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (41 mg, 55,6%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,44 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,47-7,19 (dd, 4 H), 6,52 (s, 1 H), 5,13 (t, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,57 (m, 2 H), 2,08-1,64 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,95-0,88 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S : 530, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 531.

#### 30 EJEMPLO 9-1

**Éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

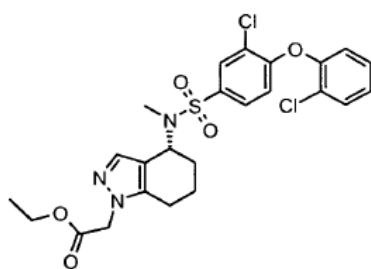


40 **Éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-fluoro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**



A una solución de éster etílico del ácido [(*R*)-4-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (150 mg, 0,36 mmol, preparado de la forma descrita en el ejemplo 4-1, 1 etapa) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió yoduro de metilo (154 mg, 1,1 mmol) y carbonato potásico (151 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 65 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas y, a continuación, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, y se filtró a través de un embudo de vidrio. El filtrado, se evaporó, bajo la acción de presión reducida, y éste se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de elución, metanol en diclorometano: 0-10%) para proporcionar el éster etílico del ácido {(*R*)-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (150 mg, 96%), como un sólido de color amarillo. MS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : 429, observado : (ESI<sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>]: 430.

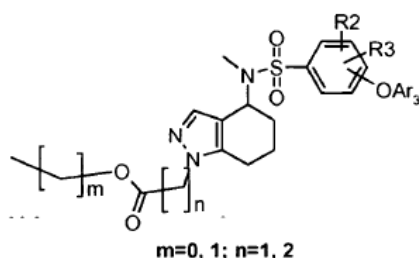
10 **Éster etílico del ácido ((*R*)-4-[(3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**



El éster etílico del ácido {(*R*)-4-[(3-Cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (24 mg, 0,058 mmol), hidruro sódico (dispersado al 60% en aceite mineral, 11,6 mg) y 4-clorofenol (0,52 mg, 0,40

mmol), se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Después de haberse calentado en un horno microondas, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, la mezcla resultante, se acidificó con ácido acético, a un pH 5, y se filtró a través de un embudo de vidrio,. El precipitado, se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el éster etílico del ácido ((*R*)-4-[(3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (24 mg, 77%), como una materia en polvo de color blanco. MS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S :537, observado (ESI<sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>]: 538.

**EJEMPLOS 9-2 a 9-42**

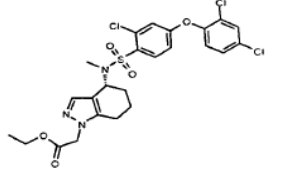
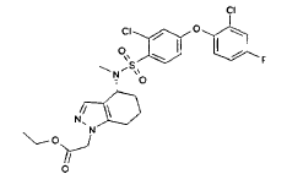
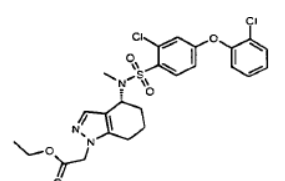
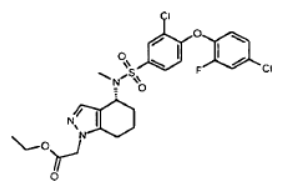
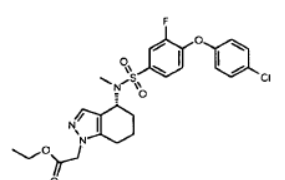
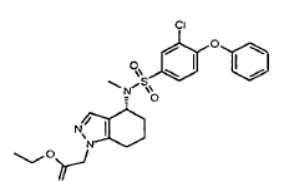
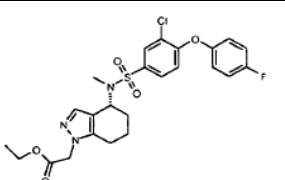


Los siguientes ejemplos 9-2 a 9-42 ,se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 8-1, mediante la utilización del éster etílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, y los apropiados cloruros de bencenosulfonil fluoro-sustituídos **XXXIII** y fenoles sustituidos (Ar<sub>3</sub>OH), comercialmente disponibles en el mercado, o preparados.

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-2	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[(3-Cloro-4-(3-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-	538	

	il)-acético		
9-3	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	538	
9-4	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[2-Cloro-4-(4-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	538	
9-5	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Cloro-fenoxi)-3-trifluorometilbencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	572	
9-6	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	572	
9-7	Ester etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-tert.-Butil-fenoxil-3-cloro-bencenosulfonil]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	560	

(Continuación tabla (1))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-8	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[2-Cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	572	
9-9	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	556	
9-10	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[2-Cloro-4-(2-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	538	
9-11	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	566	
9-12	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Cloro-fenoxi)-3-fluoro-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	522	
9-13	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-fenoxibencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	504	
9-14	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	522	



9-15	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[(3-Cloro-4-p-toliloxibencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	518	
------	--	-----	--

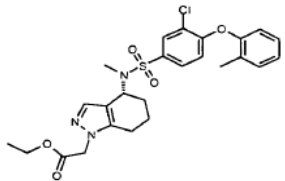
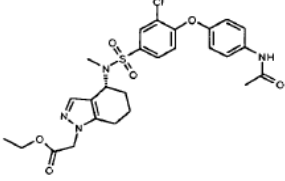
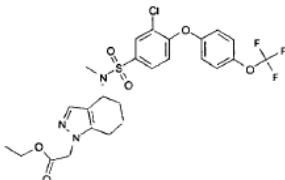
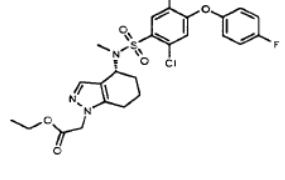
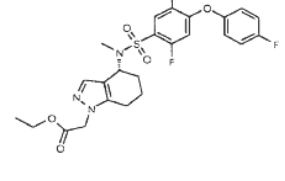
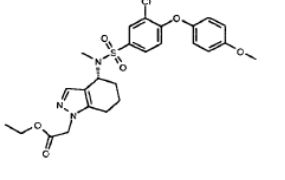
(Continuación tabla (2))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-16	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	556	
9-17	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	552	
9-18	Éster etílico del ácido(( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-5-metilfenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	552	
9-19	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2,4-dimetilfenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	532	
9-20	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	568	

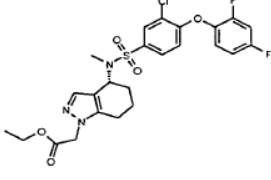
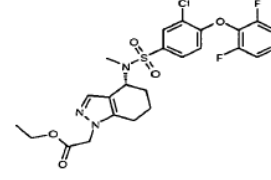
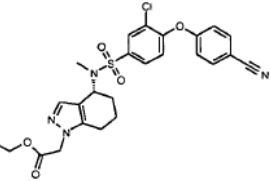
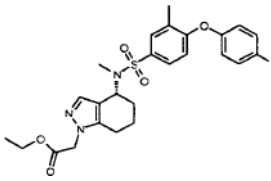
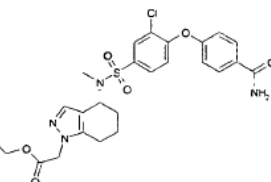
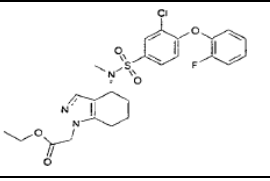
9-21	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	556	
9-22	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2,5-difluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	540	
9-23	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Bromo-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	582	

(Continuación tabla (3))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-24	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	556	
9-25	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-metano-sulfonilfenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	582	

9-26	Éster etílico del ácido 9-26 (( <i>R</i> )-4-[(3-Cloro-4-o-toliloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	518	
9-27	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Acetilamino-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	561	
9-28	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	588	
9-29	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	540	
9-30	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Cloro-2-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	540	
9-31	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	534	

Continuación tabla (4)

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> ) M +H)	Estructura
9-32	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(2,4-difluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético	540	
9-33	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético	540	
9-34	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(4-cianofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético	529	
9-35	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-{{4-(4-Fluoro-fenoxi)-3-metilbencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético	502	
9-36	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-{{4-(4-Carbamoil-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético	547	
9-37	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(2-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético	522	

	il)-acético		
9-38	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	536	
9-39	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3,5-Difluoro-4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	524	

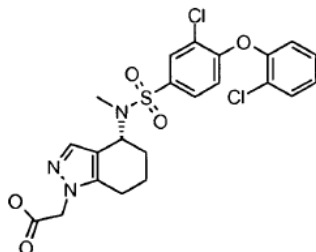
Continuación tabla (5)

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-40	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Bromo-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	566	
9-41	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Fluoro-fenoxi)-3-trifluorometilbencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	556	
9-42	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-(4-Fluoro-fenoxi)-5-trifluoro-metilbencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	556	

## EJEMPLO 9-1a

Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético

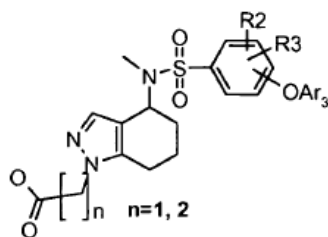
5



10 A partir del éster etílico del ácido ((R)-4-[[3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo el ácido (R)-4-[[3-cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (39 mg, 52,6%), como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,07 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,64 (d, 3 H), 2,55 (s, 2 H), 2,05 (d, 1 H), 1,67-1,89 (m, 3 H). MS calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  : 509, observado:  $(\text{ESI}^+)$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$  510.

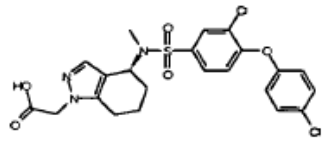
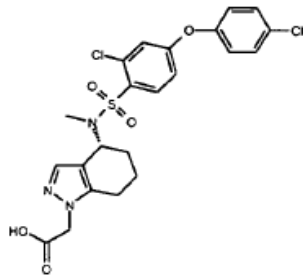
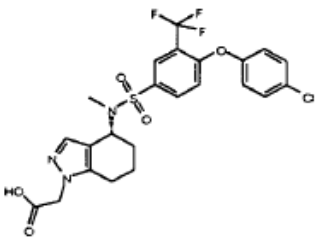
## 15 EJEMPLOS 9-2a a 9-42a

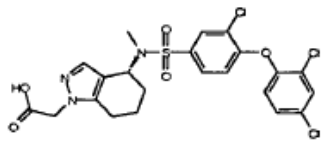
20



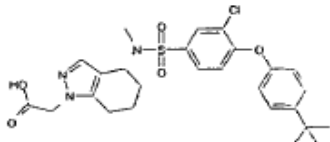
Los siguientes ejemplos 9-2a a 9-42a, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1-1a, a partir de los correspondientes ésteres 9-2 a 9-42.

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDO}_3$ ) $\delta$ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-2 a	Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(3-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetra hidro-indazol-1-il)-acético	8,08 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,05 (t, 1 H), 1,88-1,67	510	

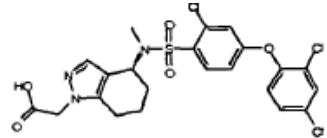
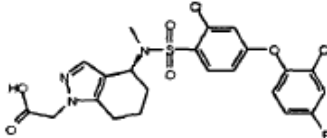
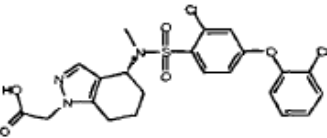
		(m, 3 H)		
9-3 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetra hidro-indazol-1-il)-acético	8,07 (d, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,11 (m, 3 H), 6,55 (s, 1 H), 5,10 (d, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,65 (d, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,05 (d, 1 H), 1,89-1,67 (m, 3 H)	510	
9-4 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[2-Cloro-4-(4-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,09 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 - 7,05 (m, 3 H), 7,00 (d, 1 H), 4,96-4,89 (m, 1 H), 4,80-4,69 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,59 -2,47 (m, 2 H), 2,09 -2,00 (m, 1 H), 1,94 -1,83 (m, 1 H), 1,80 - 1,65 (m, 2 H)	510	
9-5 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Cloro-fenoxi)-3-trifluorometil-benceno-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,53-7,49 (m, 2 H), 7,21-7,16 (m, 3 H), 6,58 (s, 1 H), 5,14 -5,09 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,62 - 2,47 (m, 2	544	

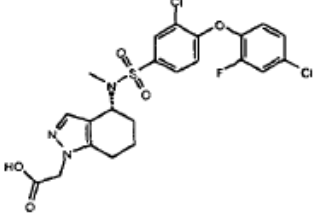
		H), 2,09- 2,02 (m, 1 H), 1,90 - 1,67 (m, 3 H)		
9-6 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,09 (d, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,48 - 7,42 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,09 (t, 1 H), 4,82 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,58 -2,51 (m, 2 H), 2,09 -2,01 (m, 1 H), 1,91 -1,75 (m, 2 H), 1,73 -1,63(m,1 H)	544	

(Continuación tabla (1))

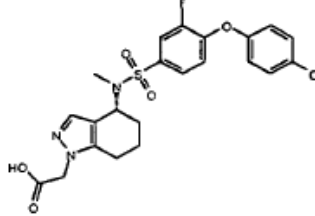
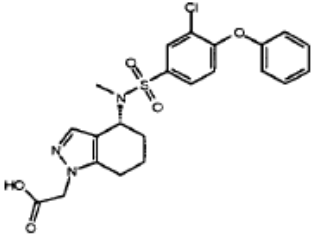
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-7 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-tert.-Butilfenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,05 (d, 3 H), 6,54 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,55 (s, 2 H), 2,10 -2,00	532	

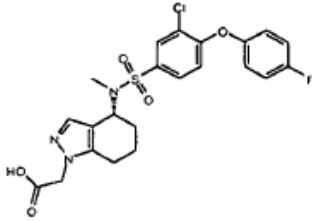
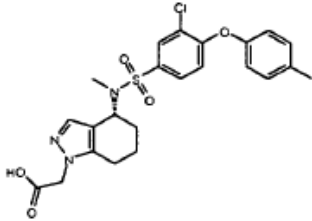
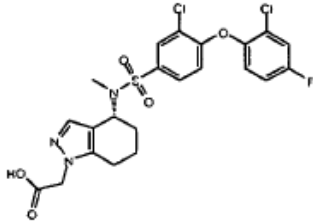


		(m, 1 H), 1,90 -1,74 (m, 2 H), 1,73 -1,63 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H)		
9-8 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-([2-Cloro-4(2,4-diclorofenoxi)-bencenosulfonyl]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,16 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,48(dd,1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,98 (dd,1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 2,58 (s, 2 H), 2,09-1,80 (m, 4 H)	544	
9-9 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-([2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-bencenosulfonyl]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,14 (d, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,36 (q, 1 H), 7,24 (dt, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,95(dd,1 H), 4,97 (t, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,63 - 2,49 (m, 2 H), 2,11 - 2,04 (m, 1 H), 1,98 -1,89 (m, 1 H), 1,84 - 1,73 (m, 2 H)	528	
9-10 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-([2-Cloro-4-(2-clorofenoxi)-bencenosulfonyl]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,13 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,38 - 7,30 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,61 -2,54 (m, 2 H), 2,11 -2,03 (m, 1 H), 1,99	510	

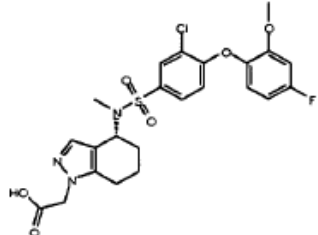
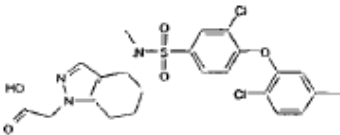
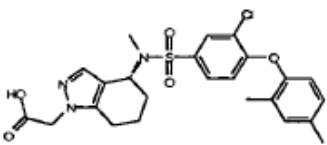
		- 1,88 (m, 1 H), 1,84-1,73 (m,2H)		
9-11 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,13 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,49(dd,1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,10 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,09 (t, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,57 (s, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 1,88-1,64 (m, 3 H)	528	

(Continuación tabla (2))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-12 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Clorofenoxi)-3-fluoro-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,88 (q, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,46-7,10 (dd, 4 H), 7,18 (m, 2 H), 7,26 (t, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,56 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,91-1,64 (m, 3 H)	494	
9-13 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-fenoxibencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,07 (d, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,48 (t, 2 H), 7,28 (t, 1 H), 7,11 (q, 3 H), 6,55 (s, 1 H), 5,09 (t, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,62-2,48 (m, 2 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,91-1,75 (m,2H), 1,74-1,63	476	

		(m, 1 H)		
9-14 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,10 (s, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 7,06 (d, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 2,01-1,64 (m, 3 H)	494	
9-15 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-p-toliloxibencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 7,02 (q, 3 H), 6,54 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,62 - 2,48 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,10 - 2,01 (m, 1 H), 1,90 - 1,74 (m, 2 H), 1,73-1,63 (m, 1 H)	490	
9-16 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,07 (d, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,32 (q, 1 H), 7,24 (td, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,55 (s, 2H)H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,90-1,74 (m, 2 H), 1,73-1,63 (m, 1 H)	528	

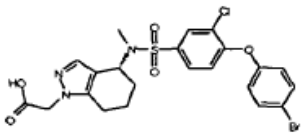
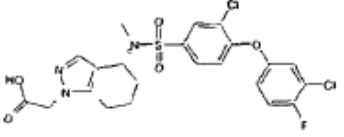
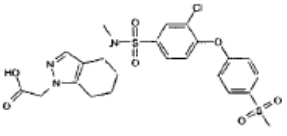
(Continuación tabla (3))

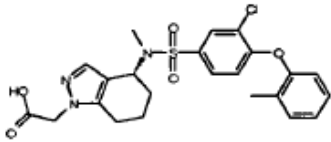
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-17 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-([3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,00 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,21(dd,1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,83-6,77 (m, 2 H), 6,50 (s, 1 H), 5,09 -5,02 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60-2,46 (m, 2 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,90 - 1,74 (m, 2 H), 1,68 (q, 1 H)	524	
9-18 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-([3-Cloro-4-(2-cloro-5-metilfenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,06 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,09 (t, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,05 (s, 1 H), 1,90-1,64 (m, 3 H)	524	
9-19 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-([3-Cloro-4-(2,4-dimetilfenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,03 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,09 (t, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H),	504	

		2,36 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,90-1,64 (m, 3 H)		
9-20 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,01 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,06 (q, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,61 - 2,47 (m, 2 H), 2,09 - 2,00 (m, 1 H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,74 -1,63 (m, 1 H)	540	
9-21 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-il)-acético	8,08 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,90-1,64 (m, 3 H)	528	

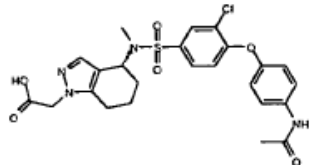
(Continuación tabla (4))

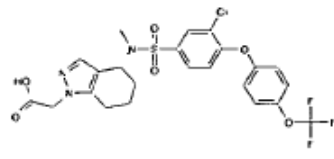
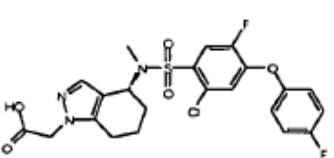
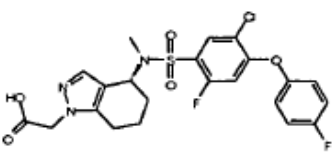
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-22 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2,5-difluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,08 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,40 -7,34 (m, 1 H), 7,14 -7,06 (m, 3 H), 6,63 (s, 1	512	

		H), 5,10 (t, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,62 -2,48 (m, 2 H), 2,09 -2,00 (m, 1 H), 1,89 -1,76(m, 2H),1,69 (q, 1 H)		
9-23 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{4-(4-Bromo- fenoxi)-3-cloro-benceno- sulfonil]-metilamino}-4,5,6,7- tetrahidro-indazol-1-il)- acético	8,08 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,63-2,48 (m, 2 H), 2,10-2,01 (m, 1 H), 1,92-1,75 (m,2H), 1,75-1,64 (m,1 H)	554	
9-24 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(3- cloro-4-fluorofenoxi)-bence- nosulfonil]-metilamino}- 4,5,6,7-tetrahidro-indazol- 1-il)-acético	8,03 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,09-6,96 (m, 5 H), 6,55 (s, 1 H 5,08 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,56 (s, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,90-1,64 (m,3H)	528	
9-25 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(4- metanosulfonilfenoxi)- bencenosulfonil]-metil-	8,15 (d, 1 H), 8,04 (d, 2 H), 7,96 (dd,1 H), 7,42 (d, 1 H),	564	

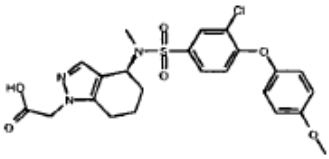
	amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,26 (d, 2 H), 6,59 (d, 1 H 5,15 (t, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,57 (s, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,90-1,64 (m, 3 H)		
9-26 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[(3-Cloro-4- <i>o</i> -toliloxibencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,05 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,23 (t, 1 H), 7,03(d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,62 - 2,47 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,90-1,74 (m,2H), 1,73-1,63 (m, 1 H)	490	

(Continuación tabla (5))

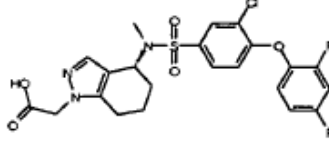
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-27 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Acetilaminofenoxi)-3-clorobenceno sulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,05 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,10 (d, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H 5,10 (t, 1	533	

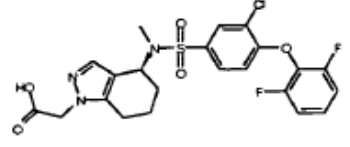
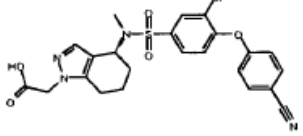
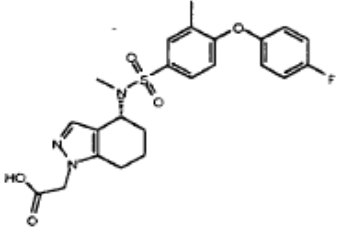
		H), 4,78 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,57 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 1,90 -1,74 (m, 2 H), 1,73-1,63 (m, 1 H)		
9-28 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(4-trifluorometoxifenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,09 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 7,20 (d, 3 H), 6,56 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,63 - 2,48 (m, 2 H), 2,10 - 2,02 (m, 1 H) 1,92-1,75 (m,2H) 1,75-1,64 (m, 1 H)	560	
9-29 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,06 (s, 1 H), 7,25-7,14 (m, 6 H), 5,10 (t, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,58 (s, 2 H), 2,08 (s, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H)	512	
9-30 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[5-Cloro-2-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,06 (d, 1 H), 7,28 -7,18 (m, 4 H), 6,93 (s, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,63 -2,50 (m, 2 H), 2,11 -2,02 (m, 1 H), 1,93 -1,85 (m, 1 H), 1,85 -1,70 (m,2H)	512	

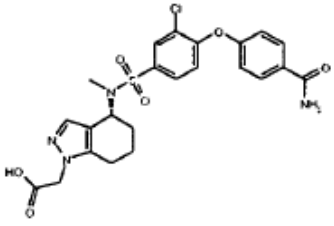


9-31 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(4-metoxifenoxi)-benceno-sulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,00 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,06 (dd, 4 H), 6,96 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 3,82 (d, J=3,28 Hz, 3 H), 2,62 (d, J=3,54 Hz, 3 H), 2,58-2,45 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,90 - 1,72 (m, 2 H), 1,72 - 1,60 (m, 1 H)	506	
--------	--	--	-----	---

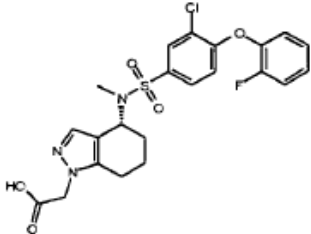
(Continuación tabla (6))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-32 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-{{3-Cloro-4-(2,4-difluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,06 (d, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,56 (m, 2 H), 2,12-2,00 (m, 1 H), 1,90-1,76 (m, 2 H), 1,73-1,62 (m, 1 H)	512	

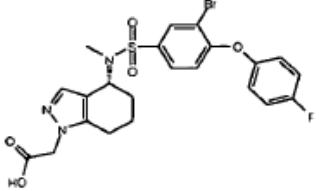
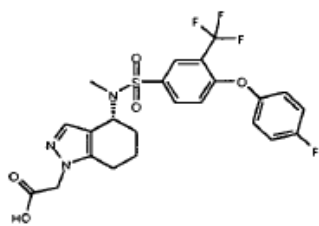
9-33 a	<p>Ácido ((<i>R</i>)-4-{{[3-Cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético</p>	<p>8,08 (d, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,46 -7,35 (m, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,01 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,27 - 5,05 (m, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,62 -2,46 (m, 2 H), 2,10-2,00 (m, 1 H), 1,90 -1,74 (m, 2 H), 1,68 (t, 1 H),</p>	512	
9-34 a	<p>Ácido ((<i>R</i>)-4-{{[3-Cloro-4-(4-cianofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético</p>	<p>8,13 (d, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,81 (d, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,17 (d, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,11 (t, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 2,64-2,49 (m, 2 H) 2,11-2,02 (m, 1 H) 1,93-1,72 (m,3H)</p>	501	
9-35 a	<p>Ácido ((<i>R</i>)-4-{{[4-(4-Fluorofenoxi)-3-metil-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético</p>	<p>7,85 (s, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,21-7,08 (m, 4 H), 6,92 (d, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,55 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,05 (s, 1 H),</p>	474	

		1,90-1,66 (m, 3H)		
9-36 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Carba- moil-fenoxi)-3-cloro- bencenosulfonil]-metil- amino]-4,5,6,7-tetrahidro- indazol-1-il)-acético	8,11 (s, 1 H), 7,97 (dd, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,15-5,05 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,62 - 2,48 (m, 2 H), 2,11 - 1,98 (m, 1 H), 1,91 - 1,67 (m, 3 H)	519	

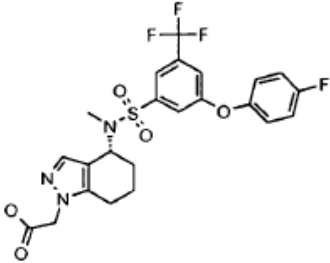
(Continuación tabla (7))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-37 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Cloro-4-(2- fluorofenoxi)-benceno- sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7- tetrahidro-indazol-1-il)- acético	8,05 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,37 -7,24 (m, 4 H), 7,00 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,59 -2,47 (m, 2 H), 2,10-2,00 (m, 1 H), 1,90 -1,74 (m,2H), 1,73-1,61	594	

		(m, 1 H)		
9-38 a	Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,05 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,10 - 7,02 (m, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,08 (t, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,61 - 2,47(m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,09 -2,00 (m, 1 H), 1,91 -1,75 (m,2H), 1,73-1,66 (m, 1 H)	508	
9-39 a	Ácido ((R)-4-[[3,5-Difluoro-4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,78 (m, 2 H), 7,14 (m, 2 H), 7,05 (m, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 5,14 (t, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,64 - 2,50 (m, 2 H), 2,11 - 2,03 (m, 1 H), 1,92 - 1,78 (m, 2 H), 1,76 -1,65 (m, 1 H)	496	

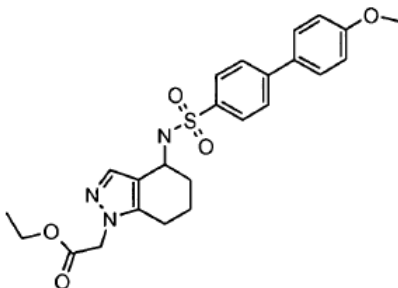
		H)		
9-40 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[3-Bromo-4-(4-fluorofenoxi)-benceno-sulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,19 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,26-7,12 (m, 4 H), 7,02 (d, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,14-5,03 (m, 1 H), 4,69-4,56 (m, 2 H), 2,73 - 2,55 (m, 5 H), 2,12-1,97 (m, 1 H), 1,917 - 1,67 (m, 3 H)	538	
9-41 a	Ácido (( <i>R</i> )-4-[[4-(4-Fluorofenoxi)-3-trifluorometilbenceno-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	8,20 (s, 1H), 8,12 (dd, 1 H), 7,30 -7,19 (m, 4 H), 7,12 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,61 - 2,47 (m, 2 H), 2,09 - 2,00 (m, 1 H), 1,90 - 1,67 (m, 3 H)	528	

Continuación tabla (8))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
9-42	Ácido ((R)-4-[[3-(4-fluorofenoxi)-5-trifluoro-metil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	7,87 (s, 1 H), 7,58 (s, 2 H), 7,25-7,15 (m, 4 H), 6,48 (s, 1 H), 5,08 - 5,01 (m, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,59 -2,48 (m, 2 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,86 -1,62 (m,3H)	528	

**EJEMPLO 10-1****Éster etílico del ácido [4-(4'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

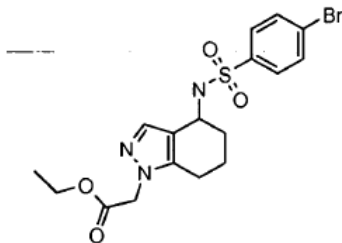
5



10

**Éster etílico del ácido [4-(4-Bromo-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

15

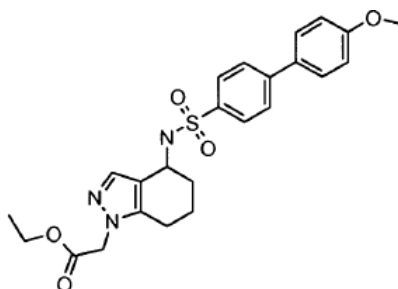


20

A partir del éster etílico del ácido 3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético y del cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, se preparó el éster etílico del ácido [4-(4-bromo-benceno-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (760 mg, 54,7%), de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1-1 como un aceite viscoso. MS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 441, observado : (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 442.

**Éster etílico del ácido [4-(4'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

5

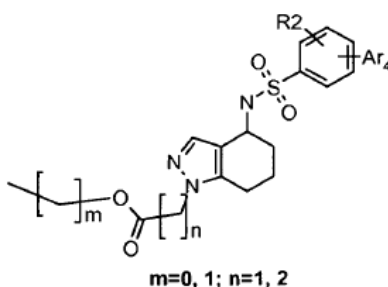


10 Se procedió a calentar una mezcla de éster etílico del ácido [4-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (44 mg, 0,10 mmol), ácido 4-metoxi-fenilborónico (3 mg, 0,15 mmol), carbonato sódico (21 mg, 0,20 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (6 mg, 0,005 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml), en un horno microondas, a una temperatura de 150 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos bajo una atmósfera de argón. 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, y se concentró, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó, mediante

15 HPLC preparativa, para proporcionar el éster etílico del ácido [4-(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (4,7 mg, 10%). como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 469, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 470.

**EJEMPLOS 10-2 a 10-31**

20

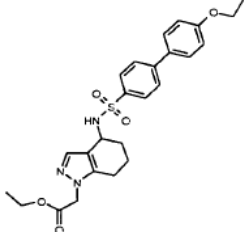
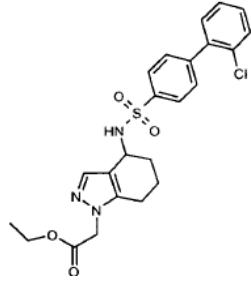


25

Los siguientes ejemplos 10-2 a 10-31, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 10-1, mediante la utilización del éster etílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, ó el éster metílico del ácido 3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético, ó el éster metílico del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico, o el éster metílico del ácido 3-(4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico, y los apropiados cloruros de bencenosulfonilo **XXXVIII** y ácidos arilborónicos (Ar<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>), comercialmente disponibles en el mercado.

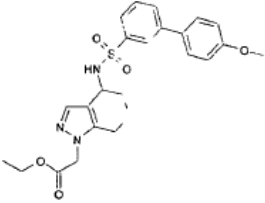
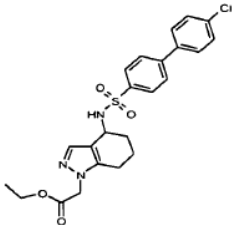
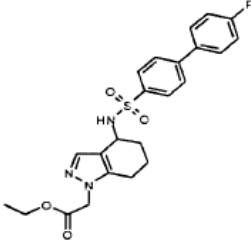
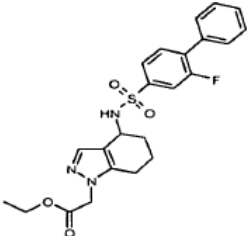
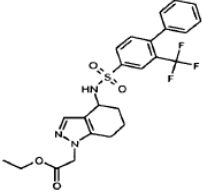
30

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> ) M +H)	Estructura
10-2	Éster etílico del ácido [4-(4-Piridin-3-il-bencenosulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	441	

10-3	Éster etílico del ácido [4-(4'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	484	 <p>The structure shows a 4,5,6,7-tetrahydroindazole ring system. At the 1-position, there is an ethyl ester group (-CH2-CH2-O-CH2-CH3). At the 4-position, there is a sulfonamide group (-NH-SO2-) linked to a biphenyl system. The biphenyl system consists of two benzene rings connected at their 1-positions. The second ring has an ethoxy group (-O-CH2-CH3) at the 4' position.</p>
10-4	Éster etílico del ácido 4 [4-(2'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	474	 <p>The structure shows a 4,5,6,7-tetrahydroindazole ring system. At the 1-position, there is an ethyl ester group (-CH2-CH2-O-CH2-CH3). At the 4-position, there is a sulfonamide group (-NH-SO2-) linked to a biphenyl system. The biphenyl system consists of two benzene rings connected at their 1-positions. The second ring has a chlorine atom (-Cl) at the 2' position.</p>



(Continuación tabla (1))

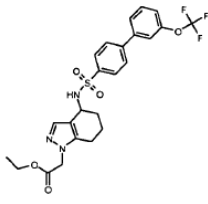
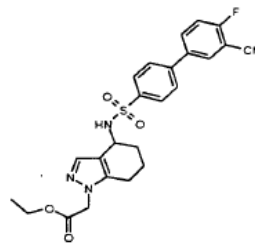
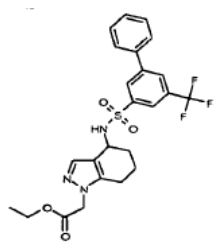
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-5	Éster etílico del ácido [4-(4'-Metoxi-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]- acético	470	
10-6	Éster etílico del ácido [4-(4'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	474	
10-7	Éster etílico del ácido [4-(4'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	458	
10-8	Éster etílico del ácido [4-(2-Fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	458	
10-9	Éster etílico del ácido [4-(2-Trifluorometil-bifenil-4-Sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	508	

10-10	Éster etílico del ácido [4-(3'-Metoxi-bifenil-4-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	470	
-------	---	-----	--

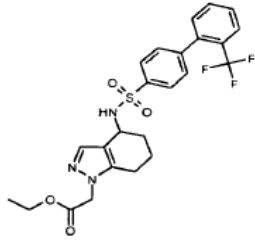
(Continuación tabla (2))

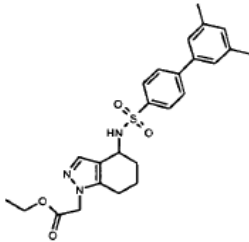
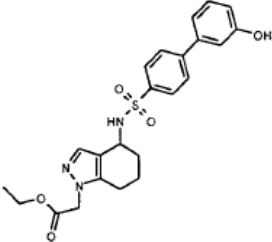
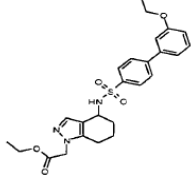
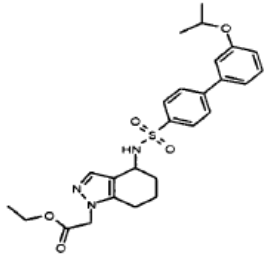
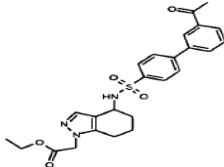
5

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-11	Éster etílico del ácido [4-(3'-Ciano-bifenil-4-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	465	
10-12	Éster etílico del ácido [4-(2'-Cloro-bifenil-3-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	474	
10-13	Éster etílico del ácido [(R)-4-(3'-Cloro-bifenil-4-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-	474	

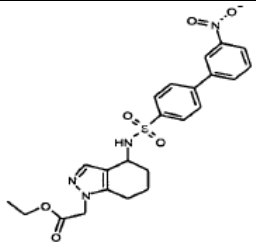
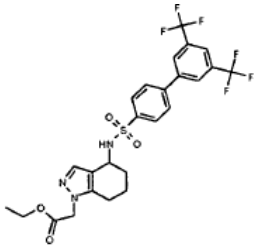
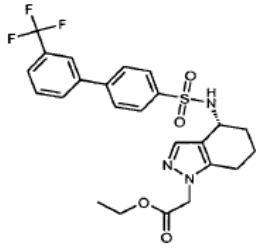
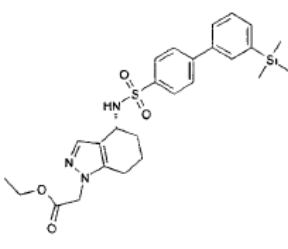
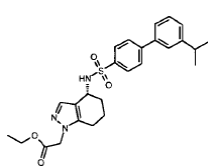
10-14	Éster etílico del ácido [4-(3'-Trifluorometoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	524	
10-15	Éster etílico del ácido [4-(3'-Cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-	492	
10-16	Éster etílico del ácido [4-(5-Trifluorometil-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	508	

(Continuación tabla (3))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-17	Éster etílico del ácido [4-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	508	

10-18	Éster etílico del ácido [4-(3',5'-Dimetil-bifenil-4-sulfonil-mino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	468	
10-19	Éster etílico del ácido [4-(3'-Hidroxi-bifenil-4-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	456	
10-20	Éster etílico del ácido [4-(3'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	484	
10-21	Éster etílico del ácido [4-(3'-Isopropoxi-bifenil-4-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	498	
10-22	Éster etílico del ácido [4-(3'-Acetil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	482	

(Continuación tabla (4))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-23	Éster etílico del ácido [4-(3'-Nitro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	485	
10-24	Éster etílico del ácido [4-(3',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4--sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	576	
10-25	Éster etílico del ácido [(R)-4-(3'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	508	
10-26	Éster etílico del ácido [(R)-4-(3'-Trimetilsilanil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	512	
10-27	Éster etílico del ácido [(R)-4-(3'-Isopropil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	482	

10-28	Éster etílico del ácido [( <i>R</i> )-4-(3'-Metanosulfonil-bifenil-4--sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	518	

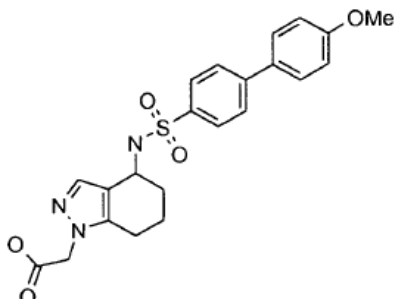
(Continuación tabla (5))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-29	Éster etílico del ácido [( <i>R</i> )-4-(3'-Metanosulfonil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	502	
10-30	Éster etílico del ácido 3-[4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico	440	
10-31	Éster etílico del ácido 3-[( <i>R</i> )-4-(3'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	508	

## EJEMPLO 10-1a

Ácido [4-(4'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

5

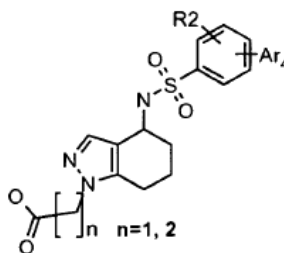


- 10 A partir del éster etílico del ácido [4-(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo el ácido [4-(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (2,7 mg, 61,4%) como una materia en polvo de color blanco, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,98 (d, 2 H), 7,84 (d, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 7,07 (t, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,75-2,00 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 441, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 442.

15

## EJEMPLOS 10-2a a 10-31a

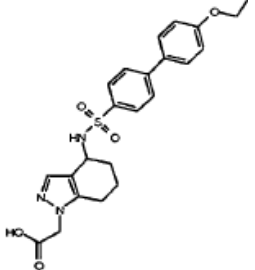
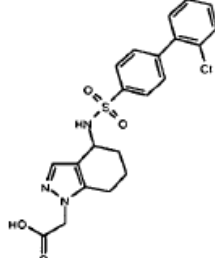
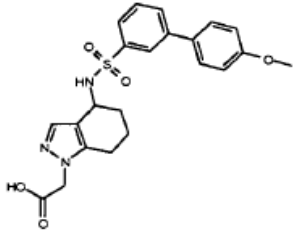
20



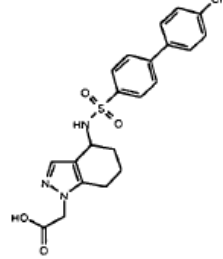
Los siguientes ejemplos 10-2a a 10-31a, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1-1 a, a partir de los correspondientes ésteres 10-2 a 10-31.

25

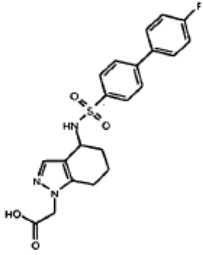
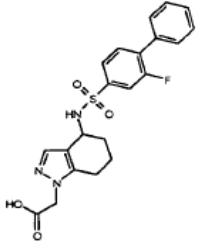
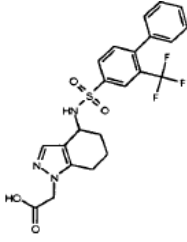
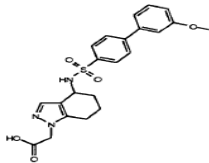
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-2 a	Ácido [4-(4-Piridin-3-ilbencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	9,29 (s, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,89 (d, 1 H), 8,23 - 8,18 (m, 1 H), (q, 4 H), 7,51 (s, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,42 (t, 1 H), 2,65-2,53(m, 2H), 1,99 -1,88 (m, 1 H), 1,82 -1,71 (m, 2 H), 1,70-1,60(m,1 H)	413	

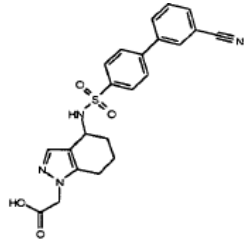
10-3 a	Ácido [4-(4'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,00 - 7,94 (m, 2 H), 7,83 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 7,67 (d, J=1,52 Hz, 2 H), 7,04 (s, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 4,10(t,2H), 2,67 -240 (m, 2 H), 2,03-1,89 (m, 1 H), 1,86 -1,67 (m, 3 H), 1,42 (t, 3 H)	456	
10-4 a	Ácido [4-(2'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,04 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,57 (m, 1 H), 7,44 (m, 3 H), 6,63 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,43 (t, 1 H), 2,53 (m., 2 H), 1,97 (m, 1 H), 1,83 (m,3H)	446	
10-5 a	Ácido [4-(4'-Metoxi-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,14 (s, 1 H), 7,89 (t, 2 H), 7,66 (m, 3 H), 7,05 (d, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,42 (s, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,85 (m, 4 H)	442	

5 (Continuación tabla (1))

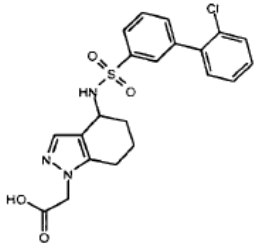
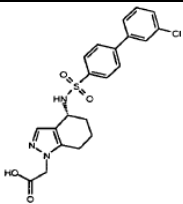
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-6 a	Ácido [4-(4'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,04 (d, 2 H), 7,89 (d, 2 H), 7,75 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,41 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00 - 1,75 (m, 4 H)	446	

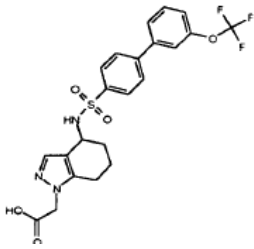
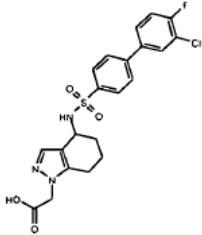
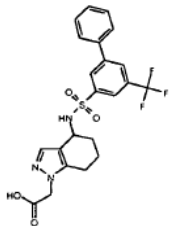
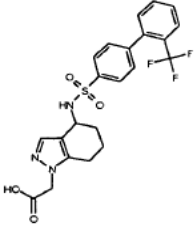


10-7 a	Ácido [4-(4'-Fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,04 (d, 2 H), 7,88 (d, 2 H), 7,83 - 7,74 (m, 2 H), 6,72 (s, 1 -H), 4,80 (s, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 2,63 -2,44 (m, 2 H), 2,02 -1,91 (m, 1 H), 1,89 -1,72 (m, 3H)	430	
10-8 a	Ácido [4-(2-Fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,85 (dd, 1 H), 7,79-7,74 (m, 2 H), 7,66-7,62 (m, 2 H), 7,50 (M, 3 H), 6,81 (s,1H),4,80 (s, 2 H), 4,46 (t, 1 H), 2,63 - 2,46 (m, 2 H), 2,00 - 1,93 (m, 1 H), 1,90-1,72 (m, 3H)	430	
10-9 a	Ácido [4-(2-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetra hidro-indazol-1-il]-acético	7,65 (d, 1 H), 7,51-7,46 (m,3 H), 7,42 - 7,38 (m, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,47 (t, 1 H), 2,64 - 2,47 (m, 2 H), 2,03 - 1,93 (m, 1 H), 1,90 - 1,74 (m, 3 H)	480	
10-10 a	Ácido [4-(3'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetra hidroindazol-1-il]-acético	8,03 (d, 2 H), 7,89 (d, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,02 (t, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,42 (s, 1 H), 2,50	442	

		(m, 2 H), 1,75-2,01 (m, 4 H)		
10-11 a	Ácido [4-(3'-Ciano-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,16 (s, 1 H), 8,07 (d, 3 H), 7,94 (d, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,41 (t, 1 H), 2,61 - 2,42 (m, 2 H), 2,00 - 1,91 (m, 1 H), 1,86 - 1,76 (m, 3 H)	437	

(Continuación tabla (2))

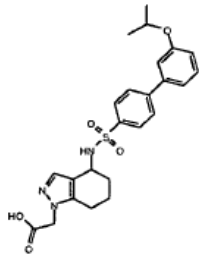
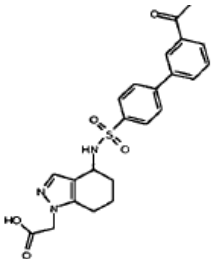
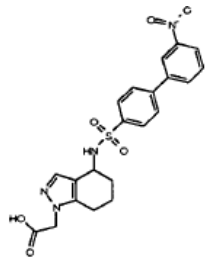
Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-12 a	Ácido [4-(2'-Cloro-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,02 - 7,96 (m, 2 H), 7,76 - 7,68 (m, 2 H), 7,59 - 7,52 (m, 1 H), 7,42 (s, 3 H), 6,59  (s, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 2,61 - 2,44 (m, 2 H), 1,99 - 1,90 (m, 1 H), 1,87 - 1,73 (m, 3 H)	446	
10-13 a	Ácido [(R)-4-(3'-Clorobifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,04 (d, 2 H), 7,90 (d, 2 H), 7,77 (t, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,43 (d, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,75-2,00 (m, 4 H)	446	

10-14 a	Ácido [4-(3'-tifluorometoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,05 (t, 1 H), 8,06-8,02(m,2 H),7,89 (t,1H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,65 - 7,63 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,38 - 7,34 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,42 (t, J=5,05 Hz, 1 H), 2,62 - 2,45 (m, 2 H), 2,01-1,91 (m, 1 H), 1,86 - 1,77 (m, 2 H), 1,77- 1,69 (m, 1 H)	496	
10-15 a	Ácido [4-( 3'-Cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,03 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,90 - 7,85 (m, 4 H), 7,71 (ddd, J=8,59, 4,55, 2,27 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=8,84 Hz, 1 H), 6,56 (s,1H),4,51 (s,2 H), 4,38 (t, 1 H), 2,60 - 2,40 (m, 2 H), 1,87- 1,73 (m, 4 H)	464	
10-16 a	Ácido [4-(5-Trifluorometil-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,35 (s, 1 H), 8,14 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,05 (m, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 4,44 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00- 1,67 m, 4H)	480	
10-17a	Ácido [4-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	7,96 (d, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,41 (d, 1 H),	480	

		6,69 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,38 (t, 1 H) 3,72 - 3,66 (m, 1 H), 2,56 - 2,43 (m, 2 H), 1,85 - 1,70 (m, 4 H)		
--	--	--	--	--

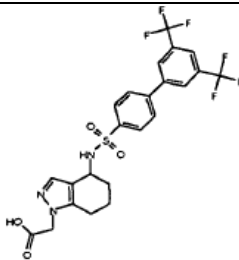
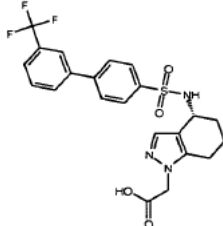
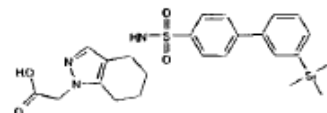
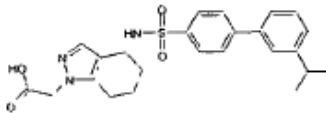
(Continuación tabla (3))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-18 a	Ácido [4-(3',5'-Dimetilbifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetra hidro-indazol-1-il]-acético	7,97 - 7,93 (m, 2 H), 7,81 - 7,78 (m, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,36 (t, 1 H), 2,56-2,44 (m,2 H), 2,35 (s, 6 H), 1,96 - 1,86 (m, 1 H), 1,81 - 1,68 (m, 3 H)	440	
10-19 a	Ácido [4-(3'-Hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,00 (d, 2 H), 7,75 (d, 2 H), 7,25 (t, 1 H), 7,10 (t, 2 H), 6,80 (d, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,45 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,75-2,00 (m, 4 H)	428	
10-20 a	Ácido [4-(3'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	7,95 (d, 2 H), 7,80 (d, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 7,20 (t, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,45	456	

		(t, 1 H), 4,1 (m, 2 H), 2,50 (m, 2 H), 1,75- 2,00 (m, 4H),1,4(t, 3 H)		
10-21 a	Ácido [4-(3'-isopropoxibifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	8,00 (d, 2 H), 7,75 (d, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 7,20 (t, 2 H), 6,90 (t, 1 H), 6,7 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,60 (m, 1 H), 4,3 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,75- 2,00 (m, 4 H), 1,3 (d, 6 H)	470	
10-22 a	Ácido [4-(3'-Acetil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il]-acético	8,28 (t, 1 H), 8,05- 8,00 (m,3 H), 7,95 (d, 1 H), 7,91 (d, 2 H),7,62(t,1H), 6,67 (s, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,38 (t, 1 H ), 2,66 (s, 3 H), 2,54 - 2,40 (m, 2H) 1,96-1,85 (m, 1 H), 1,82 - 1,67 (m, 3 H)	454	
10-23 a	Ácido [4-(3'-Nitro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-il]-acético	8,56 (t, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 7,74 (t, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,74	457	

		(s, 2 H), 4,39 (t, 1 H), 2,59 - 2,39 (m, 2 H), 1,99 - 1,87 (m, 1 H), 1,84 - 1,68 (m, 3 H)		
--	--	--	--	--

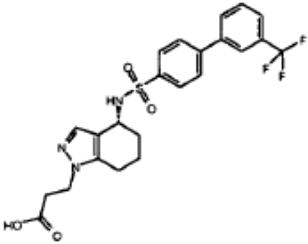
(Continuación tabla (4))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-24 a	Ácido [4-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-acético	8,08 - 8,04 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,98 - 7,95 (m, 2 H), 6,68 (s,1H),4,74 (s, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 2,57 - 2,42 (m, 2 H), 1,96 -1,86 (m, 1 H), 1,83 - 1,68 (m, 3H)	548	
10-25a	Ácido [(R)-4-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,05 (d, 2 H), 8,00 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,48 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 1,75-2,00 (m, 4 H)	480	
10-26 a	Ácido [(R)-4-(3'-Trimetilsilanyl-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético-	8,00 (d, 2 H), 7,84 (d, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 6,7 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00-1,75 (m, 4 H), 0,30 (s, 9 H)	484	
10-27 a	Ácido [(R)-4-(3'-Isopropil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetra hidro-indazol-1-il]-acético	8,00 (d, 2 H), 7,84 (d, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H),	454	

		6,7 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 3,0 (m, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,00-1,75 (m, 4 H), 1,3 (d, 6 H)		
10-28 a	Ácido [(R)-4-(3'-Metano-sulfinilbifenil-4-sulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,26 (s, 1 H), 8,11-7,89 (m, 6 H), 7,77 (t, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,66 - 2,42 (m, 2 H), 2,00 - 1,92 (m, 1 H), 1,90 - 1,73 (m, 3H)	490	
10-29 a	Ácido [(R)-4-(3'-Metano-sulfinilbifenil-4-sulfonylamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético	8,08 (d, 3 H), 7,98 (d, 3 H), 7,83 - 7,74 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,45 (s, 1 H), 2,91 (d, 3H), 2,67 - 2,45 (m, 2 H), 2,03 - 1,93 (m, 1 H), 1,90 - 1,75 (m, 3 H)	474	

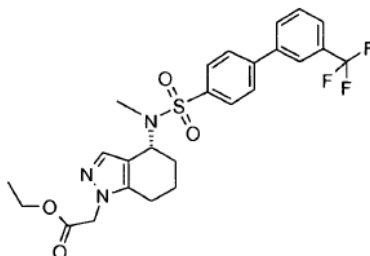
(Continuación tabla (5))

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
10-30 a	Ácido 3-[4-(bifenil-4-sulfonylamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il]-propiónico	7,98 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,72 (t, 2 H), 7,49 (t, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,36 (t, 1 H), 4,16 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,71-2,52 (m, 2 H), 1,96-1,76 (m, 4 H)	426	

10-31 a	Ácido 3-[( <i>R</i> )-4-(3'-Trifluorometilbifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico	8,06-8,01 (m, 4 H), 7,93 (d, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 6,67 (s, 1 ) 4,37 (t,1H), 4,17  (t, 2 H), 2,86 (t, 2 H), 2,71-2,52 (m, 2 H), 1,99- 1,71 (m, 4 H)	494	
---------	--	---	-----	---

**EJEMPLO 11-1****Éster etílico del ácido {(*R*)-4-[Metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

5



10

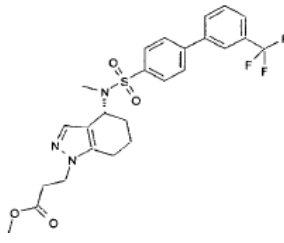
A partir del éster etílico del ácido [(*R*)-4-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (ejemplo 10-17) y yoduro de metilo, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 5-1, 1ª etapa, se preparó el éster etílico del ácido {(*R*)-4-[metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (7 mg, 40%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 521, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 522.

15

**EJEMPLO 11-2**

El siguiente ejemplo 11 – 2, se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 11-1, mediante la utilización del éster metílico del ácido 3-[(*R*)-4-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico (ejemplo 10-30) y yoduro de metilo.

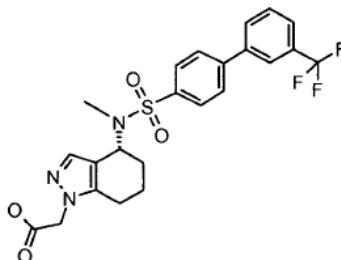
20

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> ) M +H)	Estructura
11-2	Éster metílico del ácido 3-[( <i>R</i> )-4-[Metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico	522	



**EJEMPLO 11-1a****Ácido {(R)-4-[Metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético**

5



A partir del éster etílico del ácido {(R)-4-[metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-

10 il)-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo del ácido {(R)-4-[metil-(3'-trifluoro-metil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (7 mg, 40%), como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,07-7,93 (dd, 4 H), 8,02 (d, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 5,12 (q, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,66-2,45 (m, 4 H), 2,07-1,57 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 493, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 494.

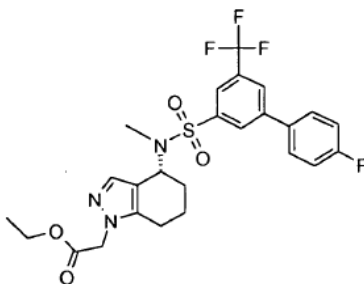
**15 EJEMPLO 11-2a**

Los siguientes ejemplos 11-2a, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1-1 al a partir del correspondiente éster 11-2.

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
11-2a	Ácido 3-{{(R)-4-[Metil-(3'-trifluorometilbifenil-4-sulfonil)- amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il}-propiónico	8,05-7,92 (m, 6 H), 7,76-7,68 (m, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 5,12 (q,1H),4,33(s,2H), 2,86 - 2,75 (m, 4 H) 2,66 (s, 3 H) 1,85 - 1,58 (m, 4 H)		

**20 EJEMPLO 12-1****Éster etílico del ácido {(R)-4-[(4'-Fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético**

25

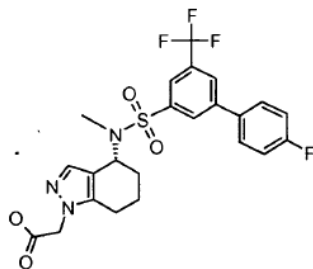


5 A partir del éster etílico del ácido {(R)-4-[(3-bromo-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (preparado mediante el procedimiento análogo al que se ha descrito para el ejemplo 9-1, 1ª etapa) y ácido 4-fluoro-fenilbónico, mediante la utilización de un procedimiento análogo al que se ha descrito para el ejemplo 10-1, se obtuvo del ácido {(R)-4-[(4'-fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (5 mg, 42%). MS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 539, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 540.

#### EJEMPLO 12-1a

#### Ácido {(R)-4-[(4'-Fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético

10



15

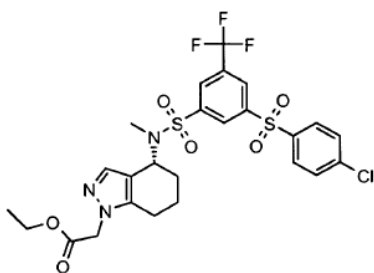
15 A partir del éster etílico del ácido {(R)-4-[(4'-fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1 a, se obtuvo el ácido {(R)-4-[(4'-fluoro-5-trifluorometilbifenil-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético (5 mg, 42%). <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,37 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,80 (q, 2 H), 7,32 (t, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 5,21 (t, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,70-2,51 (m, 2 H), 2,04-1,68 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 511, observado: (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 512.

20

#### EJEMPLO 13-1

#### Éster etílico del ácido ((R)-4-[(3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético

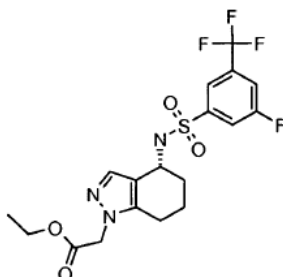
25



30

#### Éster etílico del ácido [(R)-4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

35

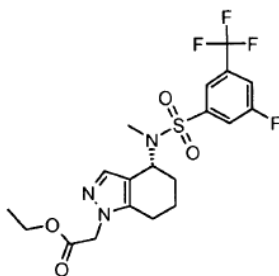


40 A partir del éster etílico del ácido 3-((R)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético y cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilo, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1, se preparó el éster etílico del ácido [(R)-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético

(686 mg, 76,2%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 449, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 450.

**Éster etílico del ácido ((R)-4-[(3-Fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-1-il)-acético**

5



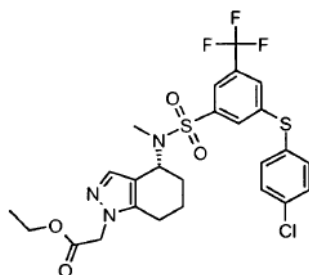
10

A partir del éster etílico del ácido [(R)-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-benceno-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético y yoduro de metilo, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 5-1, se preparó el éster etílico del ácido ((R)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometilbencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (500 mg, 94%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 463, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 464.

15

**Éster etílico del ácido ((R)-4-[[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético**

20



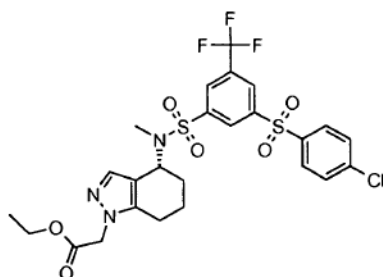
25

Se procedió a calentar una mezcla de éster etílico del ácido [(R)-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (45,0 mg, 0,10 mmol), 4-cloro-bencenotiol (50 ml), carbonato potásico (55,0 mg, 0,40 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se calentó, en un horno microondas, a una temperatura de 150 °C durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla resultante, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron, para proporcionar el éster etílico del ácido ((R)-4-[[3-(4-cloro-bencenosulfanil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (41,9 mg, 71,2%) como un aceite viscoso, el cual se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

30

**Éster etílico del ácido ((R)-4-[[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil amino]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético**

35



40

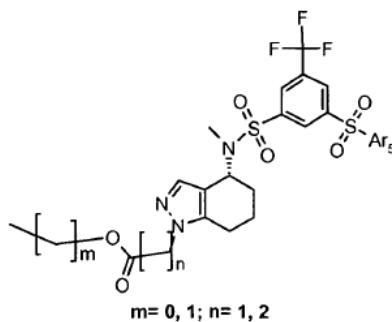
A una solución de éster etílico del ácido ((R)-4-[[3-(4-cloro-bencenosulfanil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (41,9 mg, 0,07 mmol) en diclorometano, se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA) (34,7 mg, 0,20 mmol) a una temperatura de 0 °C. Después de haberse agitado, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, la mezcla resultante, se concentró, y ésta se

45

purificó, mediante cromatografía de columna (metanol en diclorometano al 5%), para proporcionar el éster etílico del ácido ((*R*)-4-[[3-(4-cloro-fenilsulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético (23,5 mg, 54,6%) ,como un semisólido. MS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 619, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 620.

## 5 EJEMPLOS 13-2 a 13-6

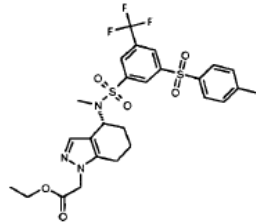
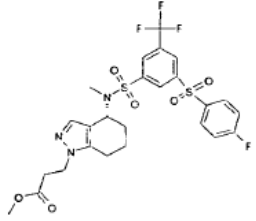
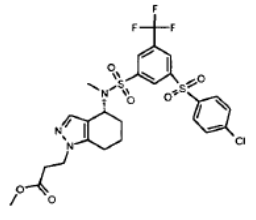
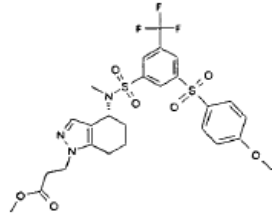
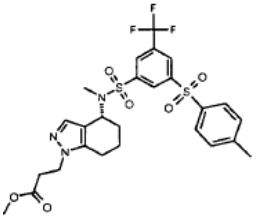
10



15

Los siguientes ejemplos 13-2 a 13-6, se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 13-1, mediante la utilización del éster etílico del ácido {(*R*)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético ó el éster metílico del ácido {(*R*)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico (preparado a partir del ácido 3-((*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico y cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonilo, mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 13-1, 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> etapas), y los apropiados bencenotioles sustituidos (Ar<sub>5</sub>SH), comercialmente disponibles en el mercado.

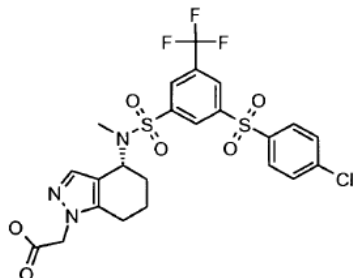
20

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
13-2	Éster etílico del ácido (( <i>R</i> )-4-{Metil-[3-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético	600	
13-3	Éster metílico del ácido 3-(( <i>R</i> )-4-{[3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	604	
13-4	Éster metílico del ácido 3-(( <i>R</i> )-4-{[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metilamino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	620	
13-5	Éster metílico del ácido 3-(( <i>R</i> )-4-{[3-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	616	
13-6	Éster metílico del ácido 3-(( <i>R</i> )-4-{Metil-[3-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	600	

## EJEMPLO 13-1a

Ácido ((R)-4-{[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético

5

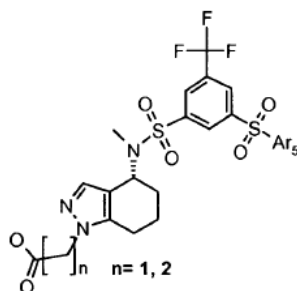


10 A partir del éster etílico del ácido ((R)-4-{[3-(4-clorobencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético, y mediante la utilización del procedimiento descrito para el ejemplo 1-1 a, se obtuvo el ácido ((R)-4-{[3-(4-clorobencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético (10 mg, 44,4%), como un sólido de color blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,62 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,07-7,62 (dd, 4 H), 6,31 (s, 1 H), 5,12 (q, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60 (m, 2 H), 1,98-1,58 (m, 4 H). MS calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ : 591, observado:  $(\text{ESI}^+)$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$  592.

15

## EJEMPLO 13-2a a 13-6a

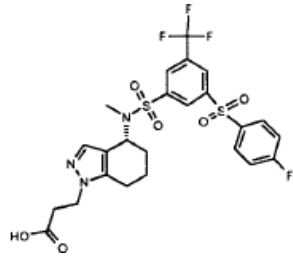
20



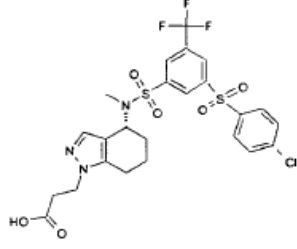
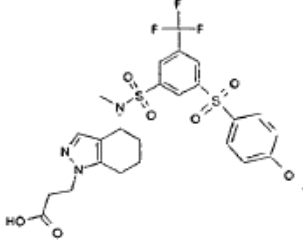
Los siguientes ejemplos 13-2a a 13-6a. se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para el ejemplo 1-1a a, partir de los correspondientes ésteres 13-2 a 13-6.

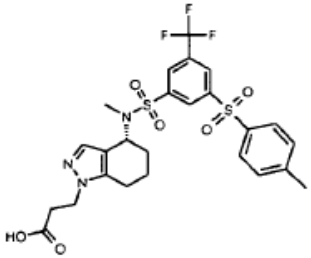
25

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDO}_3$ ) $\delta$ ppm	MS ( $\text{ESI}^+$ M +H)	Estructura
13-2a	Ácido ((R)-4-{Metil-[3-(tolueno-4-sulfonil)-5-Trifluorometilbencenosulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-acético	8,52 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,90-7,39 (dd, 4 H), 6,41 (s, 1H), 5,07 (q, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,58 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,98-1,58 (m, 4 H)	572	

13-3a	13-3a 3-(( <i>R</i> )-4-([3-(4-Fluorobencenosulfonyl)-5-trifluorometilbencenosulfonyl]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	8,61 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,15 (m, 2 H), 7,38 (t, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 5,09 (q, 1H), 4,23 (s, 2 H), 2,81 (t, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,02-1,58 (m, 4 H)	590	
-------	---	--	-----	---

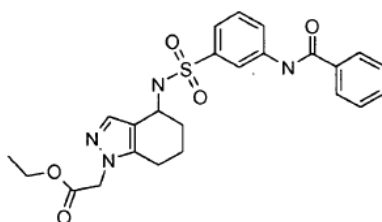
(Continuación tabla)

Nº de Ejemplo	Nombre sistemático	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDO <sub>3</sub> ) δ ppm	MS (ESI <sup>+</sup> M +H)	Estructura
13-4a	Ácido 3-(( <i>R</i> )-4-([3-(4-Clorobencenosulfonyl)-5-trifluorometilbencenosulfonyl]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,08-7,63 (dd, 4 H), 6,31 (s, 1H), 5,09 (q, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 2,81 (t, 2H), 2,64 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,02-1,65 (m, 4 H)	606	
13-5a	Ácido 3-(( <i>R</i> )-4-([3-(4-Metoxibencenosulfonyl)-5-trifluorometilbencenosulfonyl]-metil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	8,55 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,99 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 7,13 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 5,11 -5,04 (m, 1 H), 4,21 (t, J=6,69 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 2,81 (t, J=6,69 Hz, 2 H), 2,74 - 2,52 (m, 5 H), 2,03-1,65 (m, 4 H)	602	

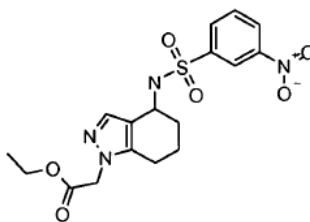
13-6a	Ácido 3-((R)-4-{Metil-[3-(tolueno-4-sulfonyl)-5-Trifluorometilbencenosulfonyl]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico	8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,94 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 7,46 (d, J=8,08 Hz, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 5,12 -5,04 (m, 1 H), 4,22 (t, J=6,69 Hz, 2 H), 2,83 (t, 2 H), 2,74 -2,58 (m, 5 H), 2,44 (s, 3 H), 2,02 -1,94 (m, 1 H), 1,79 -1,65(m,2H), 1,62-1,55 (m, 1 H)	586	
-------	---	--	-----	---

**EJEMPLO 14-1****Éster etílico del ácido [4-(3-Benzoilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

5

**Éster etílico del ácido [4-(3-Nitro-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

10



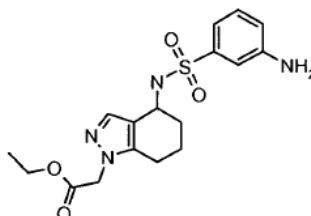
15

A partir del éster etílico del ácido (4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético y cloruro de 3-nitro-bencenosulfonilo, y mediante la utilización del procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente, arriba, para el ejemplo 1-1, se obtuvo el éster etílico del ácido [4-(3-nitro-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (519 mg, 63,6%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 408, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 409.

20

**Éster etílico del ácido [4-(3-Amino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**

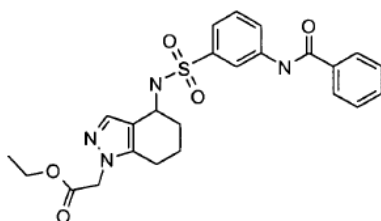
25





A una solución de éster etílico del ácido [4-(3-nitro-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (390 mg, 0,96 mmol), en ácido acético (3 ml) y etanol (15 ml), se le añadió zinc en polvo, mediante porciones. Después de haberse procedido a calentar a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 0°C, la mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 ml) y se filtró a través de un embudo de vidrio, y se concentró, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante columna flash (de evaporación instantánea) (gradiente de elución, metanol en diclorometano al 0-5%), para proporcionar el éster etílico del ácido [4-(3-amino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (300 mg, 83%), como un semisólido. MS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 378, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 379.

10 **Éster etílico del ácido [4-(3-Benzoilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**



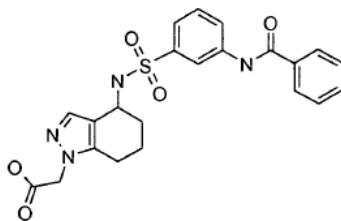
15

A una solución de éster etílico del ácido [4-(3-amino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (30 mg, 0,079 mmol) y cloruro de benzoilo (16,4 mg, 0,119 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se le añadió trietilamina (16 mg, 0,158 mmol), a una temperatura de 0°C. Después de haberse agitado, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, la mezcla se concentró, *bajo la acción del vacío*. El residuo, se purificó mediante columna flash (de evaporación instantánea) (gradiente de elución, metanol en diclorometano 0-5%), para proporcionar el éster etílico del ácido [4-(3-benzoilaminobencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (27,4 mg, 72%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 482, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 483.

20

**EJEMPLO 14-1a**

25 **Ácido [4-(3-Benzoilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**



30

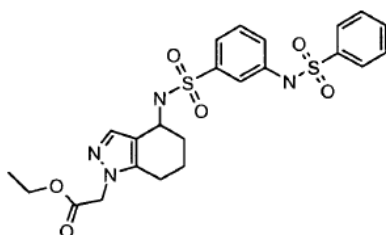
A partir del éster etílico del ácido [4-(3-benzoilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético,

mediante la utilización del procedimiento análogo al que se ha descrito para el ejemplo 1-1a, se obtuvo del ácido [4-(3-benzoilamino-bencenosulfonilamino)-6,7-dihidro-indazol-1-il]-acético (11,0 mg, 50%), como un sólido de color blanco, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 7,98 (m, 3 H), 7,73-7,52 (m, 5 H), 6,79 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,42 (s, 1 H), 2,55 (m, 2 H), 2,04-1,77 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 454, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 455.

35

**EJEMPLO 15-1**

**Éster etílico del ácido [4-(3-Bencenosulfonilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético**



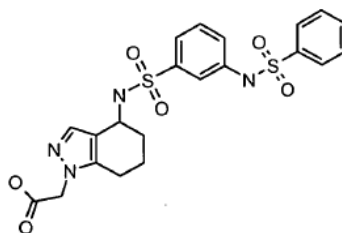
40

45

A partir del éster etílico del ácido [4-(3-amino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético y cloruro de bencenosulfonilo, y mediante la utilización del procedimiento análogo al que se ha descrito para el ejemplo 14-1, se obtuvo el éster etílico del ácido [4-(3-bencenosulfonilaminobenceno-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (15 mg, 70%), como un sólido de color blanco. MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 518, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]:519.

#### EJEMPLO 15-1a

#### Ácido [4-(3-Bencenosulfonilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético



A partir del éster etílico del ácido [4-(3-bencenosulfonilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-dihidro-indazol-1-il]-acético, y mediante la utilización del procedimiento análogo al que se ha descrito para el ejemplo 1-1 a, se obtuvo el ácido [4-(3-bencenosulfonilaminobenceno-sulfonil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético (10 mg, 50%), como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,77 (d, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,58-7,32 (m, 6 H), 6,45 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 2,55 (m, 2 H), 1,87-1,63 (m, 4 H). MS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 490, observado: (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 491.

#### ACTIVIDAD Y USO DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de la fórmula I, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, tales compuestos, son antagonistas al receptor CRTH<sub>2</sub>, y que éstos pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con dicho receptor, tal como el asma. La actividad de los presentes compuestos, como antagonistas del receptor CRTH<sub>2</sub>, se demuestra mediante los siguientes ensayos biológicos.

#### Ensayo de unión del receptor CRTH<sub>2</sub> humano

Con objeto de evaluar la actividad de unión del compuesto al CRTH<sub>2</sub> humano, se empleó ensayo de unión al receptor celular, en su totalidad, utilizando [<sup>3</sup>H]ramatroban, como ligando radioactivo de competencia. El ligando radioactivo [<sup>3</sup>H]ramatroban, se sintetizó en concordancia con las instrucciones de Sugimoto et. al. (Eur. J. Pharmacol. 524, 30 - 37, 2005), a una actividad específica de 42 Ci/mmol.

Se estableció una línea celular que expresaba el CRTH<sub>2</sub> humano, mediante la transferencia de células CHO-K1, con dos vectores de expresión, de mamíferos, los cuales hospedaban los CRTH<sub>2</sub> y cDNAs G-alfa 16, respectivamente, utilizando el reactivo de transfección FuGene® 6 (de la firma Roche). Se seleccionaron clones estables que expresaban CRTH<sub>2</sub>, procediendo a someter a tinción, cada clon, con BM16 (BD Pharmingen®, de BD Biosciences, una división de la casa matriz Becton, Dickinson and Company), que es un anticuerpo monoclonal de la rata, al CRTH<sub>2</sub> humano. Las células, se mantuvieron como cultivos monocapa, en medio de Ham F-12I, que contenía un 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, 2 mM de glutamina, 0,5 mg/ml de G418 (geneticina) para CRTH<sub>2</sub>, y 0,2 mg/ml de higromicina-B (para G-alpha 16). Para el ensayo de unión del receptor de células, en su totalidad, las células monocapa, se lavaron una vez con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se disociaron utilizando tetraacetato de etilendiamina (Versen® EDTA Lonza Inc.), y se suspendieron con PBS que contenía 10 mM MgCl<sub>2</sub> y 0,06% BSA (albúmina de suero bovino) a 1,5 x 10<sup>6</sup> células/ml.

Las reacciones de unión (0,2 ml) se realizaron en un placas de 96 pozos, a la temperatura ambiente, en PBS que contenía 1,5 x 10<sup>5</sup> células, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,06% BSA, 20 nM [<sup>3</sup>H]ramatroban, y el compuesto de ensayo, a varias concentraciones. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora de las reacciones de unión, las células, se recolectaron en microplacas de filtro GF®/B (placas de microtítulo que integraban fibras de vidrio de la firma Perkin Elmer, Inc.) y se lavaron 5 veces con tampón PBS, utilizando un recolector del Filtermat® Harvester (un recolector de células que recolecta y lava las células, de las microplacas de Perkin Elmer Inc.). Las radioactividades unidas a las células, se determinaron mediante la utilización de un contador de centelleo de microplaca (TopCount® NXT, de Perkin Elmer, Inc.), después de añadir 50 µl de fluido de centelleo Microscint® 20 (de Perkin Elmer, Inc.), a cada pozo de las placas de filtro. La radioactividad de la unión no específica, se determinó procediendo a reemplazar el compuesto con 10 µM de 15(R)-15-metilPGD<sub>2</sub> (de la firma Cayman Chemical Company) en la mezcla de reacción. La radioactividad unida a las células, en presencia de compuesto (enlace total), se determinó procediendo a reemplazar el compuesto con un 0,25% de DMSO (dimetilsulfóxido), en la mezcla de reacción. Los datos de unión específicos, se obtuvieron procediendo a substrair la radioactividad de la unión no específica, de cada dato de unión.

5 El valor de IC<sub>50</sub>, se define como la concentración del compuesto de ensayo que se requiere para un 50% de inhibición de la unión específica total. Con objeto de calcular el valor de IC<sub>50</sub>, se procedió a determinar el porcentaje de inhibición para 7 concentraciones, para cada compuesto. El porcentaje de inhibición, para un compuesto, a cada concentración, se calculó en concordancia con la siguiente fórmula  $[1 - (\text{unión específica, en presencia de compuesto}) / (\text{unión específica total})] \times 100$ . El valor de IC<sub>50</sub>, se obtuvo, a continuación, procediendo a ajustar los datos de porcentaje de inhibición a un modelo de respuesta a unas dosis sigmoideal (logística de 4 parámetros), en el sistema de programa de software informático añadido al programa Excel, del tipo "XLfit® software Excel add-in program" [de procedencia de la firma ID Business Solutions Ltd., modelo 205, en donde,  $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ ].

10 Todos los compuestos de los ejemplos facilitados anteriormente, arriba, se sometieron a test de ensayo, utilizando el Ensayo de Unión del Receptor CRTH2 humano (ejemplos 1 -1 a 8 - 2). Los resultados del ensayo, mostraban el hecho de que la totalidad de estos compuestos, tienen actividad de enlace, exhibiendo unos valores de IC<sub>50</sub>, los cuales se encontraban comprendidos dentro de unos márgenes que iban desde 0,0021 µM hasta 0,4747 mM. Así, por ejemplo, la tabla que se facilita a continuación, muestra los valores específicos de IC<sub>50</sub>, para estos compuestos:

15

Nº de ejemplo	Unión a la CRTH <sub>2</sub> humano IC <sub>50</sub> (µM)
Ejemplo 1 - 1 a	0,0277
Ejemplo 1 - 2 a	0,0936
Ejemplo 1 - 3 a	0,1994
Ejemplo 1 - 4 a	0,2439
Ejemplo 1 - 5 a	0,1639
Ejemplo 1 - 6 a	0,4747
Ejemplo 2 - 1 a	0,0072
Ejemplo 2 - 2 a	0,0311
Ejemplo 2 - 3 a	0,0194
Ejemplo 2 - 4 a	0,0103
Ejemplo 2 - 5 a	0,1007
Ejemplo 2 - 6 a	0,0264
Ejemplo 2 - 7 a	0,3930
Ejemplo 2 - 8 a <sup>a</sup>	0,0078
Ejemplo 2 - 9 a	0,0084
Ejemplo 2 - 10 a	0,1961
Ejemplo 2 - 11 a	0,0182
Ejemplo 2 - 12 a	0,0303
Ejemplo 3 - 1 a	0,0349
Ejemplo 4 - 1 a	0,1582
Ejemplo 5 - 1 a	0,0146
Ejemplo 5 - 2 a	0,2019
Ejemplo 5 - 3 a	0,0606
Ejemplo 5 - 4 a	0,0359

ES 2 386 948 T3

Ejemplo 5 – 5 a	0,0069
Ejemplo 5 – 6 a	0,0529
Ejemplo 5 – 7 a	0,0530

(Continuación tabla (1))

Ejemplo 6 - 1 a	0,0040
Ejemplo 6 - 2 a	0,0066
Ejemplo 6 - 3 a	0,0265
Ejemplo 6 - 4 a	0,0046
Ejemplo 6 - 5 a	0,0049
Ejemplo 6 - 6 a	0,0068
Ejemplo 6 - 7 a	0,0062
Ejemplo 6 - 8 a	0,0119
Ejemplo 6 - 9 a	0,0071
Ejemplo 6 – 10 a	0,0187
Ejemplo 6 – 11 a	0,0088
Ejemplo 6 – 12 a	0,0084
Ejemplo 6 – 13 a	0,0065
Ejemplo 6 – 14 a	0,0082
Ejemplo 7 – 1 a	0,0121
Ejemplo 8 – 1 a	0,0145
Ejemplo 9 – 1 a	0,0055
Ejemplo 9 – 2 a	0,0122
Ejemplo 9 – 3 a	0,0111
Ejemplo 9 – 4 a	0,0371
Ejemplo 9 – 5 a	0,0082
Ejemplo 9 – 6 a	0,0217
Ejemplo 9 – 7 a	0,0126
Ejemplo 9 – 8 a	0,0914
Ejemplo 9 – 9 a	0,0700
Ejemplo 9 – 10 a	0,0972
Ejemplo 9 – 11 a	0,0072
Ejemplo 9 – 12 a	0,0074
Ejemplo 9 – 13 a	0,0095
Ejemplo 9 – 14 a	0,0044

ES 2 386 948 T3

Ejemplo 9 – 15 a	0,0103
Ejemplo 9 – 16 a	0,0080
Ejemplo 9 – 17 a	0,0129
Ejemplo 9 – 18 a	0,0134
Ejemplo 9 – 19 a	0,0114
Ejemplo 9 – 20 a	0,0102
Ejemplo 9 – 21 a	0,0132
Ejemplo 9 – 22 a	0,0242
Ejemplo 9 – 23 a	0,0067
Ejemplo 9 – 24 a	0,0165
Ejemplo 9 – 25 a	0,0209
Ejemplo 9 – 26 a	0,0237
Ejemplo 9 – 27 a	0,0491
Ejemplo 9 – 28 a	0,0118
Ejemplo 9 – 29 a	0,1507
Ejemplo 9 – 30 a	0,0377
Ejemplo 9 – 31 a	0,0068
Ejemplo 9 – 32 a	0,0076
Ejemplo 9 – 33 a	0,0106
Ejemplo 9 – 34 a	0,0046
Ejemplo 9 – 35 a	0,0171
Ejemplo 9 – 36 a	0,0231
Ejemplo 9 – 37 a	0,0148
Ejemplo 9 – 38 a	0,0080
Ejemplo 9 – 39 a	0,0104
Ejemplo 9 – 40 a	0,0079
Ejemplo 9 – 41 a	0,0075
Ejemplo 9 – 42 a	0,0226
Ejemplo 10 – 1 a	0,2146

Continuación tabla (2)

Ejemplo 10 – 2 a	0,3710
Ejemplo 10 – 3 a	0,1939
Ejemplo 10 – 4 a	0,2568

ES 2 386 948 T3

Ejemplo 10 – 5 a	0,3688
Ejemplo 10 – 6 a	0,2065
Ejemplo 10 – 7 a	0,3000
Ejemplo 10 – 8 a	0,4121
Ejemplo 10 – 9 a	0,0716
Ejemplo 10 – 10 a	0,3700
Ejemplo 10 – 11 a	0,3206
Ejemplo 10 – 12 a	0,3108
Ejemplo 10 – 13 a	0,1526
Ejemplo 10 – 14 a	0,0581
Ejemplo 10 – 15 a	0,4656
Ejemplo 10 – 16 a	0,0661
Ejemplo 10 – 17 a	0,2619
Ejemplo 10 – 18 a	0,1880
Ejemplo 10 – 19 a	0,2672
Ejemplo 10 – 20 a	0,2716
Ejemplo 10 – 21 a	0,1195
Ejemplo 10 – 22 a	0,1518
Ejemplo 10 – 23 a	0,2384
Ejemplo 10 – 24 a	0,0975
Ejemplo 10 – 25 a	0,0131
Ejemplo 10 – 26 a	0,0021
Ejemplo 10 – 27 a	0,0051
Ejemplo 10 – 28 a	0,0066
Ejemplo 10 – 29 a	0,0275
Ejemplo 10 – 30 a	0,0056
Ejemplo 10 – 31 a	0,0056
Ejemplo 11 – 1 a	0,0073
Ejemplo 11 – 2 a	0,0807
Ejemplo 12 – 1 a	0,1298
Ejemplo 13 – 1 a	0,0029
Ejemplo 13 – 2 a	0,0027
Ejemplo 13 – 3 a	0,0040
Ejemplo 13 – 4 a	0,0025
Ejemplo 13 – 5 a	0,0058

Ejemplo 13 – 6 a	0,0078
Ejemplo 14 – 1 a	0,3556
Ejemplo 15 – 1 a	0,2597

### Ensayo de flujo de calcio, utilizando un lector de placa fluorométrico, de creación de imágenes

#### Condiciones del cultivo celular

5 Células CHO-K1, que se habían transfectado previamente con G-alfa 16, se transfectaron, a continuación, con el receptor CRH2 humano y el gen de resistencia a la neomicina. A continuación de la selección en 800 µg/ml de G418 (geneticina), los clones individuales, se sometieron a test de ensayo, en cuanto a lo referente a su expresión del receptor, en base en una tinción con el con el anti CRTH2 IgG humano, seguido del ensayo en cuanto a lo referente a su respuesta a la 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina D<sub>2</sub> (DK-PDG<sub>2</sub>) (ligando) en el ensayo de flujo de Ca<sup>2+</sup>. Se procedió, a continuación, a clonar clones positivos, mediante la limitación del clonado en la dilución. Las células transfectadas, se cultivaron en medio de Ham F-12, suplementado con un 10% de suero bovino fetal, 2 mM glutamina, 100 U/ml de penicilina / 100 µg/ml de estreptomina, 200 µg/ml de higromicina B, y 800 µg/ml de G418 (geneticina). Las células, se recolectaron con tripsina-EDTA (ácido tripsin-etilenediaminatetraacético) y se contaron, utilizando un reactivo de recuento del tipo "ViaCount® reagent" (de procedencia de la firma Guava Technologies, Inc., el cual contiene dos colorantes de unión al DNA, que permiten al usuario del reactivo, distinguir entre las células viables y las células no viables). El volumen de la suspensión celular, se ajustó a un valor de 2,5 x 10<sup>5</sup> células/ml, con medio de crecimiento (de cultivo) completo. Se procedió a dispensar alícuotos de 50 µl, al interior de microplacas negras / claras, de 384 pozos, del tipo "BD Falcon® 384 well black/clear microplates" (de procedencia de BD Biosciences, una división de la firma Dickinson and Company) y, las microplacas, se emplazaron en un incubadora con CO<sub>2</sub>, a una temperatura de 37°C, durante el transcurso de toda la noche. Al día siguiente, se procedió a utilizar las placas en el ensayo.

#### Carga y ensayo del colorante:

25 Se procedió a preparar un tampón de carga, el cual contenía colorante (procedente del equipo de ensayo, a modo de "kit", "FLIPR® Calcium 3 Assay Kit", de Molecular Devices, una división de la firma MDS Analytical Technologies and MDS Inc.), mediante la disolución de los contenidos, en un recipiente, en 200 ml de una solución salina equilibrada Hank, la cual contenía 20 mM HEPES (ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazineetanosulfónico) y 2,5 mM probenecid. Se procedió a retirar el medio de cultivo de las placas de células, y se añadieron 25 µl de Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS), que contenía 20 mM HEPES, 0,05% BSA, y se procedió a añadir 2,5 mM probenecid, a cada pozo, seguido de 25 µl de colorante diluido, utilizando un dispensador de gotas del tipo "Multidrop". Se procedió, a continuación, a incubar las placas, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 37°C.

35 Durante la incubación, las placas del compuesto de ensayo, se prepararon mediante la adición de 90 µl tampón HBSS/20 mM HEPES/0,005% BSA, a los dos µl de compuestos diluidos en serie. Para preparar los compuestos diluidos en serie, se procedió a disolver 20 mM de caldo de los compuestos, en 100% DMSO. La fase de dilución del compuesto, se ajustó de la siguiente forma: el pozo # 1, recibió 5 µl de compuesto, más 10 µl de DMSO. Los pozos 2-10, recibieron 10 µl de DMSO. Se mezclaron 5 µl, y se transfirieron, desde al pozo #1, al interior del pozo #2. se continuó con las diluciones en serie 1 : 3, en 10 etapas. Se transfirieron 2 µl de compuesto diluido, al interior de los pozos duplicados de una "placa de ensayo" de 384 pozos, y se añadieron 90 µl de tampón.

40 Después de la incubación, ambas placas, la placas de células y la "placa de ensayo", se condujeron al lector fluorométrico de placa, de formación de imágenes (FLIPR®) y se transfirieron 20 µl de los compuestos diluidos, a las placas de células, mediante el dispositivo "FLIPR®". Las placas, se incubaron, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de incubación de 1 hora, las placas, se devolvieron al dispositivo FLIPR®, y se procedió a añadir, a las placas de células, 20 µl de ligando concentrado en un valor de 4,5X. Durante el transcurso del ensayo, se procedió a tomar lecturas de fluorescencia, de una forma simultánea, de la totalidad e los 384 pozos de la placa de células, cada 1,5 segundos. Se tomaron cinco lecturas, para establecer una línea de base estable y, a continuación se añadieron 20 µl de muestra, de una forma rápida (a razón de 30 µl/segundo), y simultáneamente, a cada pozo de la placa de células. La fluorescencia, se controló de una forma continua, tanto antes, como durante, y como después de la adición, durante un transcurso de tiempo total de 100 segundos. Se determinaron las respuestas (incremento de la fluorescencia pico), en cada pozo, a continuación de la adición del agonista. Se utilizó la lectura inicial de la fluorescencia, procedente de cada pozo, previamente a la estimulación del ligando, como valor de línea de base cero, para los datos procedentes de cada pozo. Las respuestas, se expresaron como % de inhibición para el control del tampón. El valor de IC<sub>50</sub>, definido como la concentración de un compuestos que se ha requerido, para una inhibición del 50% del control de tampón, se calculó mediante el ajuste de los datos de porcentaje de inhibición a un modelo de respuesta a unas dosis sigmoidal (logística de 4 parámetros), utilizando un programa de software informático del tipo "Genedata Screener®

Condoseo software program" [de procedencia de la Genedata AG, modelo 205, en donde,  $F(x) = (A+(B-A)/(1+((C/x)^D)))$ ].

5 Los compuestos representativos sometidos a test de ensayo, en el ensayo de unión, se ensayaron utilizando el ensayo del lector FLIPR®, que se ha mencionado anteriormente, arriba. Los resultados del ensayo de FLIPR®, mostraron el hecho de que, la totalidad de los compuestos representativos sometidos a test de ensayo, tienen actividad, exhibiendo unos valores de  $IC_{50}$ , correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,0006  $\mu$ M hasta 25,44  $\mu$ M.

#### Ensayo de producción de IL-13, inducida mediante DK-PGD<sub>2</sub>, en células Th2.

10 Se procedió a establecer cultivos de células Th2 (linfocitos T colaboradores del tipo 2), procedentes de voluntarios humanos, sanos, en concordancia con el procedimiento que se facilita a continuación. Se procedió, en primer lugar, a aislar células mononucleares periféricas (PBMC), a partir de 50 ml de cuerpo fresco, mediante centrifugación de gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, seguido de la purificación de las células T CD4<sup>+</sup>, (linfocitos T CD4<sup>+</sup>), utilizando un equipo de aislamiento, a modo de "kit", del tipo "CD4<sup>+</sup> T Cell Isolation Kit II" (de procedencia de la firma Miltenyi Bistec Inc.). Se procedió, a continuación, a diferenciar las células T CD4<sup>+</sup>, con respecto a las células Th2, mediante el cultivo de las células, en medio del "X-VIVO 15® médium" (de procedencia de la firma Cambrex-BioScience Walkersville Inc.), con un contenido de un 10% de suero AB humano (suero del tipo de sangre, humana AB, procedente de la firma Invitrogen Corporation), 50 U/ml de interleucina-2 recombinante humana (rhIL-2) (de procedencia de la firma PeproTech Inc.) y 100 ng/ml interleucina-4 recombinante humana (rhIL-4) (de procedencia de la firma PeproTech Inc.), durante un transcurso de tiempo de 7 días. Las células Th2, se aislaron, mediante la utilización de un equipo, a modo de "kit", del tipo CD294 (CRTH2) MicroBead Kit" (de procedencia de la firma Miltenyi Biotec Inc.), y se amplificaron, en medio de cultivo del tipo "X-VIVO 15® médium" que contenía un 10% de suero humano del tipo AB y 50 U/ml de rhIL-2, durante un transcurso de tiempo de 2 a 5 semanas. De una forma general, un porcentaje del 70% al 80% de las células Th2 utilizadas en el ensayo, son CRTH2-positivas, cuando se analizan mediante clasificación de células activada por fluorescencia, utilizando el anticuerpo BM16 (tal y como se ha descrito anteriormente, arriba), conjugado a la ficoeritrina (PE).

30 Con objeto de determinar la potencia celular inhibitoria, se procedió a incubar los compuestos, a varias concentraciones, 2,5 x 10<sup>4</sup> células th2 y 500 nM DK-PGD<sub>2</sub>, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a una temperatura de 3 °C, en 200 ml medio del tipo "X-VIVO 15® medium" que contenía un 10% de suero humano del tipo AB. La producción de IL-13, en el medio, se detectó mediante un ensayo de ELISA (ensayo inmunoabsorbente enlazado a enzimas), utilizando un equipo, a modo de "kit", del tipo "Instant ELISA®" (de procedencia de la firma Bender MedSystems Inc.), en concordancia con el procedimiento sugerido por parte del vendedor. Se determinó la producción espontánea de IL-13, mediante células Th2, en ausencia de estimulación mediante DK-PGD<sub>2</sub> y, el valor, se substrajo del correspondiente, en presencia de cada compuesto, para el porcentaje de inhibición, y los cálculos de valor de  $IC_{50}$ .

35 El porcentaje de inhibición de la producción de interleucina 13 (IL-13), para un compuesto, a varias concentraciones, se calculó en concordancia con las siguiente fórmula,  $[(\text{producción de IL-13, en presencia de compuesto})/(\text{producción de IL-13, en presencia de un 0,15\% de DMSO})] \times 100$ . El valor de  $IC_{50}$ , el cual se define como la concentración de un compuesto, la cual se requiere para una inhibición del 50%, de la producción de IL-13, se calculó procediendo a ajustar los datos de porcentaje de inhibición, para 7 concentraciones, a un modelo de respuesta a unas dosis sigmoideal (logística de 4 parámetros), en el sistema de programa de software informático añadido al programa Excel, del tipo "XLfit® software Excel add-in program" [de procedencia de la firma ID Business Solutions Ltd., modelo 205, en donde,  $F(x) = (A+(B-A)/(1+((C/x)^D)))$ ].

45 Los compuestos representativos sometidos a test de ensayo, en el ensayo de unión o enlace, se ensayaron mediante la utilización del ensayo de producción de IL-13, inducida mediante DK-PGD<sub>2</sub>, anteriormente descrito, arriba. Los resultados del ensayo de producción de IL-13, inducida mediante DK-PGD<sub>2</sub>, mencionado, mostraron el hecho de que, todos los compuestos sometidos a tests de ensayo, en este ensayo, tienen actividad en la inhibición de la producción de IL-13, exhibiendo unos valores de  $IC_{50}$ , correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,0021  $\mu$ M hasta 10  $\mu$ M.

50 Así, de este modo, los compuestos de la presente invención, poseen una utilidad específica, substancial y digna de crédito, debido al hecho de que, los compuestos sometidos a test de ensayo, mostraban alguna actividad, en por lo menos uno de los tres ensayos descritos anteriormente, arriba (a saber, unión al receptor CRTH2) y, así, por lo tanto, éstos pueden ser de utilidad como antagonistas, en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con este receptor, tal como el asma.

55 En una forma de presentación, la presente invención, se refiere a un procedimiento para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades y trastornos, los cuales se encuentran asociados con la modulación de los receptores CRTH2, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la fórmula I, a un ser humano o a un animal. Tales tipos de enfermedades o trastornos, pueden incluir (aunque no de una forma limitativa en cuanto éstos), al asma, a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), a la rinitis alérgica, a la inflamación alérgica, y a la dermatitis atópica.



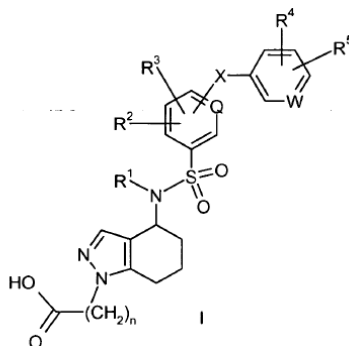
La presente invención, se dirige, también, a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la fórmula I, en combinación o en asociación con otros fármacos o agentes activos, para el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios o alérgicos. En una forma de presentación, la presente invención, se refiere a un procedimiento para el tratamiento y / o la prevención de tales tipos de enfermedades o trastornos, el cual comprende la administración, a un humano o a un animal, simultáneamente, secuencialmente o separadamente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y otro fármaco o agente activo (tal como el consistente en otro fármaco o agente antiinflamatorio ó antialérgico). Estos otros fármacos o agentes activos, pueden tener el mismo modo de acción, un modo de acción similar, o un modo de acción completamente diferente. Los otros fármacos o agentes activos apropiados, pueden incluir, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: los agonistas beta2-adrenérgicos, tales como el albuterol o el salmeterol; los corticosteroides, tales como la dexametasona o la fluticasona; las antihistaminas tales como la loratidina; los antagonistas del leucotrieno, tales como el montelukast o el zafirlucast; las terapias con anticuerpos anti-IgE, tales como el omalizumab; los compuestos anti-infecciones, tales como el ácido fusídico (de una forma particular, para el tratamiento de la dermatitis atópica); anti-fúngicos, tales como el clotrimazol (de una forma particular, para el tratamiento de la dermatitis atópica); los inmunosupresores, tales como el tacrolimo y el pimecrolimo;

otros antagonistas de PGD2, que actúan en otros receptores, tales como los antagonistas de DP; los inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, tales como el cilomilast; los fármacos que modulan la producción de citocinas, tales como los inhibidores de la enzima de conversión del TNF-alfa (TACE); los fármacos que modulan la actividad las citocinas Th2 IL-4 y IL-5, tales como los anticuerpos bloqueantes monoclonales y los receptores solubles; los gamma agonistas PPAR tales como la rosiglitazona; y los inhibidores de 5-lipoxigenasa, tales como el zileuton.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:

5



10

O una sal ó éster de éste, farmacéuticamente aceptable, en donde,

X, es un enlace directo, oxígeno ó S(O)<sub>2</sub>; y X, se encuentra enlazada al anillo que contiene Q, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo;

15 Q y W, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son átomos de nitrógeno, con la condición de que, cuando Q ó W es nitrógeno, el nitrógeno, se encuentra insustituido.

R<sup>1</sup> es hidrógeno ó metilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se encuentran enlazadas al anillo que contiene Q, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

20 (1) hidrógeno;

(2) halógeno;

(3) alquilo C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido por halógeno; y

(4) cicloalquilo C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, se encuentran enlazadas al anillo que contiene W, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno del átomo del anillo de carbono; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

(1) hidrógeno;

(2) hidroxilo;

(3) halógeno;

30 (4) nitro;

(5) ciano;

(6) alquilo C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido por halógeno;

(7) alcoxi C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido por halógeno;

(8) cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>;

35 (9) heterocicloalquilo inferior;

(10) alcanilo C<sub>1-7</sub>;

(11) carbamoilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-7</sub>, ó dialquilaminocarbonilo C<sub>1-7</sub>;

(12) alquilcarbonilamino C<sub>1-7</sub>;

(13) alquilsulfanilo C<sub>1-7</sub> ó cicloalquilsulfanilo C<sub>3-7</sub>

(14) alquilsulfinilo C<sub>1-7</sub> ó cicloalquilsulfinilo C<sub>3-7r</sub>;

(15) alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub> ó cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7inferior</sub>; y

(16) trimetilsililo; y

n, es 1 ó 2.

5 en donde,

el término "heterocicloalquilo inferior", se refiere a una porción de anillo, no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, unidos conjuntamente, para formar una estructura de anillo, en donde, uno, dos o tres átomos del anillo, es un heteroátomo, mientras que, el resto de los átomos del anillo, son átomos de carbono;

10 el término "heterocicloalquilo inferior", se refiere a la porción R-O, en donde, R, es un heterocicloalquilo inferior, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba.

2.- Un compuesto de la reivindicación 1, el cual es enantiómero (R).

3.- Un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, Q y W, son carbono.

4.- Un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, Q, es nitrógeno y, W, es carbono.

15 5.- Un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, W, es nitrógeno y, Q, es carbono.

de la reivindicación 1,

6.- Un compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

(1) hidrógeno;

20 (2) halógeno y

(3) alquilo C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido por halógeno;

7.- Un compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

(1) hidrógeno;

25 (2) halógeno;

(3) ciano;

(4) alquilo C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido por halógeno,

(5) alcoxi C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido por halógeno, y

(6) alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, ó cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub>.

30 8.- Un compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en:

(1) hidrógeno;

(2) hidroxilo;

(3) fluoro ó cloro;

35 (4) ciano;

(5) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, ó tert.-butilo;

(6) difluorometilo ó trifluorometilo;

(7) metoxi, etoxi, isopropoxi ó trifluorometoxi;

(8) metilcarbonilamino;

40 (9) carbamoilo;

(10) acetilo;

(11) nitro;

(12) trimetilsililo;

(13) metilsulfinilo ó etilsulfinilo; y

5 (14) metilsulfonilo ó etilsulfonilo.

9.- Un compuesto, según luna de las reivindicaciones 1 a 8, en donde. X es oxígeno, unido a la posición 3, 4 ó 5 del anillo que contiene Q. por lo menos una de las R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup>, se encuentra unida a las posición 5, en el anillo que contiene Q, y por lo menos una de las R<sup>4</sup> ó R<sup>5</sup>, se encuentra unida a la posición 8 ó 10, en el anillo que contiene W.

10 10.- Un compuesto, según luna de las reivindicaciones 1 a 8, en donde. X es -S(O)<sub>2</sub>. unido a la posición 3, 4 ó 5 del anillo que contiene Q. por lo menos una de las R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup>, se encuentra unida a las posición 5, en el anillo que contiene Q, y por lo menos una de las R<sup>4</sup> ó R<sup>5</sup>, se encuentra unida a la posición 8 ó 10, en el anillo que contiene W.

15 11.- Un compuesto, según luna de las reivindicaciones 1 a 8, en donde. X es un enlace directo, unido a la posición 3, 4 ó 5 del anillo que contiene Q. por lo menos una de las R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup>, se encuentra unida a las posición 5, en el anillo que contiene Q, y por lo menos una de las R<sup>4</sup> ó R<sup>5</sup>, se encuentra unida a la posición 8 ó 10, en el anillo que contiene W.

12.- Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

Ácido {(R)-4-[4-(2-Cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido [(R)-4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido [4-(4-Fenoxi-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

20 Ácido [4-(3-Fenoxi-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido 3-[4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;

Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {4-[5-Bromo-6-(3-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

25 Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-ciano-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido [4-(5-Bromo-6-p-toliloxi-piridin-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {4-[5-Bromo-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {(R)-4-[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

30 Ácido {(R)-4-[5-Bromo-6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {4-[5-Bromo-6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido 3-((R)-4-[5-Bromo-6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;

Ácido 3-((R)-4-[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;

Ácido {4-[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-metil-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

35 Ácido {4-[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {(R)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {4-[4-(3-Cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido {4-[4-(4-Cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido [4-(3-Fenoxi-5-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

40 Ácido {(R)-4-[2-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

- Ácido ((*R*)-4-[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido 3-((*R*)-4-[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 5 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 10 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(3-cloro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 15 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-isopropil-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 20 Ácido ((*R*)-4-[[5-Bromo-6-(4-ciano-fenoxi)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-isopropil-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[6-(4-Cloro-fenoxi)-5-(1-metil-ciclopropil)-piridin-3-sulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 25 Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(3-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(4-clorofenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Cloro-fenoxi)-3-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 30 Ácido ((*R*)-4-[[4-(4-tert.-Butil-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- ácido ((*R*)-4-[[2-Cloro-4-(2-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 35 ácido ((*R*)-4-[[4-(4-Cloro-fenoxi)-3-fluoro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-fenoxi-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-p-toliloxi-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;

- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(2-cloro-5-metil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(2,4-dimetil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 5 Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(2,5-difluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[4-(4-Bromo-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 10 Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-o-toliloxi-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[4-(4-Acetilamino-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 15 Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 20 Ácido ((R)-4-[[5-Cloro-2-fluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(2,4-difluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(2,6-difluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-ciano-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 25 Ácido ((R)-4-[[4-(4-Fluoro-fenoxi)-3-metil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[4-(4-Carbamoil-fenoxi)-3-cloro-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(2-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[3,5-Difluoro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 30 Ácido ((R)-4-[[3-Bromo-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[4-(4-Fluoro-fenoxi)-3-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido ((R)-4-[[5-(4-Fluoro-fenoxi)-3-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido [4-(4'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(4'-Piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 35 Ácido [4-(4'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(2'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- [4-(4'-Metoxi-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(4'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(4'-Fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

- Ácido [4-(2-Fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(2-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Ciano-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 5 Ácido [4-(2'-Cloro-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Trifluorometoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Cloro-4'-fluoro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(5-Trifluorometil-bifenil-3-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 10 Ácido [4-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3',5'-Dimetil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Etoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Isopropoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 15 Ácido [4-(3'-Acetil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3'-Nitro-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [4-(3',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3-Trimetilsilanil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- 20 Ácido [(*R*)-4-(3'-Isopropil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Metanosulfonil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido [(*R*)-4-(3'-Metanosulfinil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;
- Ácido (*R*)-3-[4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- Ácido 3-[(*R*)-4-(3'-Trifluorometil-bifenil-4-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- 25 Ácido {(*R*)-4-[Metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- Ácido 3-[(*R*)-4-[Metil-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- Ácido {(*R*)-4-[(4'-Fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-sulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il}-acético;
- Ácido ((*R*)-4-[[3-(4-Cloro-fenilsulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- 30 Ácido ((*R*)-4-[Metil-[3-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-acético;
- Ácido 3-[(*R*)-4-[[3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-propiónico;
- Ácido 3-[(*R*)-4-[[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
- 35 Ácido 3-[(*R*)-4-[[3-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;
- Ácido 3-[(*R*)-4-{Metil-[3-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometil-bencenosulfonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-propiónico;

y cualesquiera sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

13.- Un compuesto, seleccionado de entre el grupo consistente en:

Ácido {4-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

Ácido [4-(3-Benzoilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-acético;

5    Ácido [(*R*)-4-(3-Bencenosulfonilamino-bencenosulfonilamino)-4,5,6,7-dihidro-indazol-1-il]-acético;

y cualquier sal o éster de éstos, farmacéuticamente aceptables.

14.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva, de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable.

10  15.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades susceptibles de poderse tratar con antagonistas de receptores de XRTH2.