

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 947**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009 E 09783046 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2346834**

54 Título: **Derivados de 3-amino-indazol o de 3-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol**

30 Prioridad:

25.09.2008 EP 08165137

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.02.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BENSON, GREGORY, MARTIN;
BLEICHER, KONRAD;
FENG, SONG;
GRETHER, UWE;
KUHN, BERND;
MARTIN, RAINER, E.;
PLANCHER, JEAN-MARC;
RICHTER, HANS;
RUDOLPH, MARKUS y
TAYLOR, SVEN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 443 947 T3

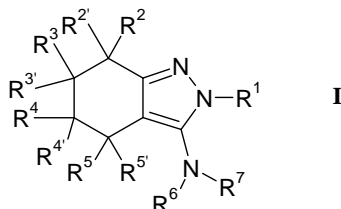
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-amino-indazol o de 3-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol

5 La presente invención se refiere a derivados de 3-amino-indazol o de 3-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en la preparación de medicamentos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



10 en la que

R¹ es un anillo elegido entre el grupo formado por fenilo, naftilo y heteroarilo, dicho anillo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;

15 R², R³, R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo inferior;

20 R² y R³ juntos así como R⁴ y R⁵ juntos se reemplazan por un doble enlace, o R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

R⁶ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilquilo inferior, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior y ciano, fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano, heterociclilo y heteroarilo sin sustituir o heteroarilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;

R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
 35 -C(O)-NH-R⁸,
 -C(O)-R⁹
 -S(O)₂-R¹⁰ y
 -C(O)-OR¹¹;

R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

R⁹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

R¹⁰ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo; y

R¹¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

5 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, el termino inferior se utiliza para significar un grupo constituido por uno a siete átomos de carbono.

La WO2004/050651 cita los derivados de 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilfenilamina para el tratamiento de diabetes, hiperglicemia y dislipidemia.

15 La EP1698335, WO2007/064872, Gil Hwan Ahn et al. (*Organic & Biomolecular Chemistry*, 2007, 5, 15,2472-2485), Han Rognbgi et al. (*Tet. Lett.*, 2006,47,41, 7295-7299), Helmut Quast et al. (*Chem. Ber.*, 1985, 118, 6, 2164-2185) y la WO2007/056091 cita derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilfenilamina con el grupo 3-amino sustituido. La GB 1 145 544 y Stadlbauer et al. (*Science of síntesis*, 2002, 12, 227-324) citan derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol con Grupo 3-amino sustituido.

20 Estos compuestos son moduladores selectivos del receptor X de farnesoide, con preferencia agonistas del receptor X de farnesoide.

25 El receptor X de farnesoide (FXR) es un miembro del supergrupo de receptores de hormonas nucleares dentro de los factores de transcripción. Se ha identificado originalmente al FXR como receptor activado por el farnesol, pero los estudios posteriores han puesto de manifiesto que el FXR tiene un rol principal como receptor de ácidos biliares [Makishima, M., Okamoto, A.Y., Repa, J.J., Tu, H., Learned, R.M., Luk, A., Hull, M.V., Lustig, K.D., Mangelsdorf, D.J. y Shan, B.: "Identification of a nuclear receptor for bile acids", *Science* 284, 1362-1365, 1999]. El FXR se expresa en el hígado, el intestino, los riñones y las glándulas suprarrenales. En humanos se han clonado cuatro isoformas de empalme.

35 Entre los ácidos biliares importantes, el ácido quenodesoxicólico es el agonista más potente del FXR. La fijación de ácidos biliares o de ligandos sintéticos sobre el FXR induce la expresión transcripcional de pequeños reactivos heterodímeros (SHP), un miembro atípico del grupo de receptores nucleares que se fija sobre otros varios receptores de hormona nuclear, incluidos el LRH-1 y el LXR-alfa y bloquea sus funciones transcripcionales [Lu, T.T., Makishima, M., Repa, J.J., Schoonjans, K., Kerr, T.A., Auwerx, J. y Mangelsdorf, D.J. en: "Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors", *Mol. Cell* 6, 507-515, 2000]. La CYP7A1 y la CYP8B son enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos biliares en el hígado. El FXR reprime su expresión mediante la activación del mecanismo SHP. El FXR induce directamente la expresión de los transportadores que exportan ácidos biliares al grupo ABC de los hepatocitos, incluida la bomba de exportación de sales biliares (ABCB11) y la proteína 2 asociada a la resistencia a multifármacos (ABCC2) [Kast, H.R., Goodwin, B., Tarr, P.T., Jones, S.A., Anisfeld, A.M., Stoltz, C.M., Tontonoz, P., Kliewer, S., Willson, T.M. y Edwards, P.A. en: Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor, *J. Biol. Chem.* 277, 2908-2915, 2002; Ananthanarayanan, M., Balasubramanian, N., Makishima, M., Mangelsdorf, D.J. y Suchy, F.J. en: Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor, *J. Biol. Chem.* 276, 28857-65, 2001]. Los ratones "knockout" de FXR tienen un desequilibrio en la resistencia a la hepatotoxicidad inducida por ácidos biliares y se ha constatado que los agonistas sintéticos del FXR son hepatoprotectores en modelos animales de colestasis [Liu, Y., Binz, J., Numerick, M.J., Dennis, S., Luo, G., Desai, B., MacKenzie, K.I., Mansfield, T.A., Kliewer, S.A., Goodwin, B. y Jones, S.A. en: Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis, *J. Clin. Invest.* 112, 1678-1687, 2003; Sinal, C.J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J.M., Lambert, G. y Gonzalez, F.J. en: Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis, *Cell* 102, 731-744, 2000]. Estos datos ponen de manifiesto que el FXR protege a los hepatocitos de la toxicidad de los ácidos biliares suprimiendo tanto la síntesis celular como la estimulación de su excreción biliar.

55 El proceso de la circulación enterohepática de los ácidos biliares es también un importante regulador de la homeostasis del colesterol en el suero. Después de la biosíntesis del colesterol en el hígado, se segregan los ácidos biliares con la bilis en el lumen del intestino delgado para ayudar en la digestión y en la absorción de las grasas y de las vitaminas solubles en grasas. La proporción entre los diferentes ácidos biliares determina el carácter hidrófilo del conjunto de ácidos biliares y su capacidad para solubilizar al colesterol. La activación del FXR aumenta el carácter hidrófilo del conjunto, disminuyendo la solubilización intestinal del colesterol y bloqueando eficazmente su absorción. Cabría esperar que la disminución de la absorción se tradujera en una disminución de los niveles de colesterol en el plasma. Es cierto que los inhibidores directos de la absorción del colesterol, como la ezetimiba, disminuyen el colesterol en el plasma, proporcionando una cierta evidencia que apoya esta hipótesis. Sin embargo, la ezetimiba tiene una eficacia limitada que se pone de manifiesto por la regulación realimentada al alza de la síntesis de colesterol en las células que intentan compensar el agotamiento o disminución del colesterol. Los datos recientes

- ponen de manifiesto que el FXR tiene un efecto que se opone en parte por represión directa de la expresión de la HMGCoA reductasa mediante un mecanismo que implica el SHP y el LHR1 [Datta, S., Wang, L., Moore, D.D. y Osborne, T.F. en: Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter by nuclear receptors liver receptor homologue-1 and small heterodimer partner: a mechanism for differential regulation of cholesterol synthesis and uptake, J. Biol. Chem. 281, 807-812, 2006]. El FXR disminuye además la síntesis hepática de triglicéridos reprimiendo la expresión de SREBP1-c con un mecanismo alternativa que implica al SHP y LXR-alfa. Por lo tanto, los compuestos que modulan la actividad del FXR pueden desplegar una eficacia terapéutica superior sobre la disminución del colesterol y los triglicéridos en el plasma a la que tienen las terapias convencionales.
- La mayoría de pacientes que sufren la enfermedad de la arteria coronaria tienen niveles altos de LDL aterogénico en el plasma. Los inhibidores de la HMGCoA-reductasa (estatinas) son eficaces para normalizar los niveles de LDL-C, pero solamente reducen el riesgo de episodios cardiovasculares, como son la apoplejía y el infarto de miocardio, en un 30 %. Se necesitan terapias adicionales que se centren en disminuir el LDL aterogénico así como otros factores de riesgo de lípidos, por ejemplo los niveles altos de triglicéridos en plasma y los niveles bajos de HDL-C.
- Una proporción elevada de pacientes de diabetes de tipo 2 en Estados Unidos tienen concentraciones anormales de lipoproteínas en el plasma. El predominio de colesterol total >240 mg/dl es del 37 % en los hombres diabéticos y del 44 % en las mujeres diabéticas y el predominio del LDL-C > 160 mg/ml son del 31 % y del 44 %, respectivamente, en estas poblaciones. La diabetes es una enfermedad, en la que disminuye la capacidad del paciente por controlar los niveles de glucosa en la sangre, debido a un desequilibrio parcial de su respuesta a la insulina. La diabetes de tipo II (T2D), también llamada diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), constituye el 80-90% de todos los casos de diabetes en los países desarrollados. En la T2D, los islotes de Langerhans del páncreas producen insulina, pero los tejidos diana primarios (músculos, hígado y tejido adiposo) desarrollan una resistencia profunda a sus efectos. El cuerpo lo compensa produciendo más insulina, con el resultado final de fallo de la producción de insulina en el páncreas. Por lo tanto, la T2D es un síndrome metabólico cardiovascular asociado a comorbidades múltiples, incluidas la dislipidemia y la resistencia a la insulina, así como la hipertensión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis inflamatoria.
- El primer tratamiento de oficio para la dislipidemia y la diabetes es una dieta baja en grasas y baja en glucosa, el ejercicio y la pérdida de peso. La aceptación de este régimen puede ser moderada y el tratamiento de las diversas deficiencias metabólicas que produce se hace necesario por ejemplo con agentes moduladores de lípidos, tales como las estatinas y los fibratos, los fármacos hipoglucémicos, tales como las sulfonilureas y la metformina, o los sensibilizadores a la insulina del grupo de las tiazolidinadonas (TZD) dentro de los agonista de PPAR-gama. Los estudios recientes aportan certezas sobre el hecho de que los moduladores del FXR pueden tener un mayor potencial terapéutico y proporcionar una normalización superior de los niveles tanto de LDL-C como de triglicéridos, que actualmente solo se lograban con combinaciones de fármacos existentes y, además, pueden evitar efectos de realimentación en la homeostasis de colesterol celular.
- Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos ya conocidos de la técnica por cuando se fijan sobre y modulan selectivamente el FXR con gran eficacia. Por consiguiente, se reduce la absorción de colesterol, se disminuyen el colesterol LDL y los triglicéridos y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Dado que los modulares del FXR inciden sobre múltiples facetas de la dislipidemia combinada con la homeostasis de colesterol, se espera que tengan un potencial terapéutico mayor que los compuestos ya conocidos de la técnica.
- A menos que se indique lo contrario se emplearán las definiciones siguientes para ilustrar y definir los significados y el alcance de los diversos términos utilizados en la descripción de la invención.
- En la descripción, el término "inferior" se emplea para indicar un grupo formado por entre uno y siete átomos de carbono, con preferencia entre uno y cuatro átomos de carbono.
- El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro o el bromo.
- En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. El término "alquilo C₁₋₁₀" indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a diez átomos de carbono, p.ej. el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, 1,1,3,3-tetrametil-butilo y similares. Los restos alquilo inferior descritos a continuación son también restos alquilo preferidos.
- El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo y los isómeros del heptilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃₋₇” indica un resto carbocíclico saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son especialmente preferidos el ciclobutilo y el ciclopentilo.

5 El término “cicloalquilalquilo inferior” o “(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇” indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.

10 El término “alcoxi inferior” o “alcoxi C₁₋₇” indica el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de restos alcoxi inferior son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi y el etoxi.

15 El término “cicloalquiloxi” o “cicloalquiloxi C₃₋₇” indica un grupo R"-O-, en el que R" es cicloalquilo. Los ejemplos de restos cicloalquiloxi son el ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

20 El término “alcoxialquilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇” indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alcoxi. Se incluyen también aquellos grupos en los que el resto alcoxi está sustituido a su vez por un resto alcoxi. Entre los restos alcoxialquilo inferior cabe mencionar el 1-metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo y 2-(2-metoxietoxi)-etilo.

25 El término “halogenoalquilo inferior” o “halógeno-alquilo C₁₋₇” indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los restos alquilo inferior halogenados preferidos están el trifluormetilo, difluormetilo, trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, fluormetilo y clorometilo, siendo especialmente preferidos el trifluormetilo o el 2,2-difluoretilo.

30 El término “halogenoalcoxi inferior” o “halógeno-alcoxi C₁₋₇” indica restos alcoxi inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los restos alcoxi inferior halogenados preferidos están el trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluormetoxi.

El término “carboxilo” indica un grupo -COOH.

35 El término “(alcoxi inferior)-carbonilo” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonilo” indica un resto -CO-OR' en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Los restos (alcoxi inferior)-carbonilo preferidos son el metoxicarbonilo y el etoxicarbonilo.

40 El término “alcoxicarbonilalquilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇” indica restos alquilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Un resto alcoxicarbonilalquilo inferior preferido es el -CH₂-COOCH₃.

45 El término “alcoxicarbonilalcoxi inferior” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇” indica restos alcoxi inferior ya definidos antes, en los que uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se reemplaza por un (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Un resto alcoxicarbonilalcoxi inferior preferido es el t-butoxicarbonilmetoxi (-O-CH₂-COO-C(CH₃)₃).

50 El término “carboxialquilo inferior” o “carboxil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo carboxilo. Entre los restos carboxil-alquilo inferior preferidos están el carboxilmetilo (-CH₂-COOH) y carboxiletilo (-CH₂-CH₂-COOH), siendo especialmente preferido el carboxilmetilo.

55 El término “carboxialcoxi inferior” o “carboxil-alcoxi C₁₋₇” indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un grupo carboxilo. Un resto carboxialcoxi inferior preferido es el carboxilmetoxi (-O-CH₂-COOH).

60 El término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piri-dilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, 1,3-dioxo-isoindolilo, quinolinilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzofuranilo y quinoxalinilo. Los restos heteroarilo preferidos son el piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, benzodioxolilo, tiofenilo, pirrolilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridinilo, indolilo, quinolinilo, 1,3-dioxo-isoindolilo, imidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, quinoxalinilo, pirazolilo, isoxazolilo, bencimidazolilo y furilo, siendo especialmente preferido el piridilo.

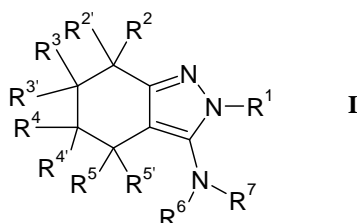
65

El término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico de 5 ó 6 eslabones, o un anillo bi- o tricíclico de 8 a 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, piperazin-2-ona, 8-oxa-3-aza-biciclo[3,2,1]octilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Los restos heterociclilo preferidos son el tetrahidrofuranilo y el tetrahidropiranilo.

El término "grupo protector" indica grupos cuya finalidad es proteger provisionalmente a otros grupos funcionales, en especial grupos hidroxilo. Los ejemplos de grupos protectores son el bencilo, p-metoxibencilo, t-butil-dimetilsililo, t-butil-difenilsililo y (para proteger a los grupos amino) el Boc y el benciloxycarbonilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula I provistos de un grupo COOH pueden formar además sales por reacción con bases. Los ejemplos de este tipo de sales son las sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, p.ej. las sales Na, K, Ca y de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica también este tipo de sales.

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



en la que

- 25 R^1 es un anillo elegido entre el grupo formado por fenilo, naftilo y heteroarilo, dicho anillo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;
- 30 R^2, R^3, R^4 y R^5 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo inferior;
- R^2 y R^3 juntos así como R^4 y R^5 juntos se reemplazan por un doble enlace, o R^2, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno;
- 35 R^6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcocarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcocarbonilalcoxi inferior y ciano, fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano, heterociclilo y heteroarilo sin sustituir o heteroarilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;
- 45 R^7 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(O)-NH-R^8$, $-C(O)-R^9$, $-S(O)_2-R^{10}$ y $-C(O)-OR^{11}$;
- 50 R^8 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcocarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior,
- 55

carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

5 R^9 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

10 R^{10} se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo; y

15 R^{11} se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

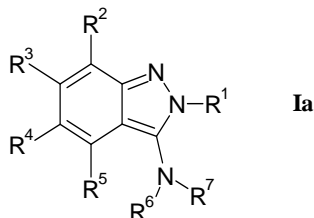
20 y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Los compuestos de la fórmula I son preferidos a título individual y sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I.

30 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que R^1 es un anillo fenilo, dicho anillo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que R^1 es fenilo o fenilo sustituido por halógeno.

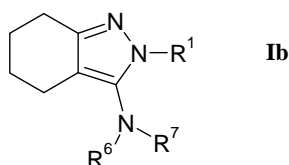
35 Otros compuestos preferidos de la fórmula I de la invención son aquellos, en los que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y halógeno. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno. Además son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es halógeno, con preferencia flúor, y R^2 , R^4 y R^5 son hidrógeno o en la que R^4 es halógeno, con preferencia cloro, y R^2 , R^3 y R^5 son hidrógeno. Son especialmente preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 y R^4 son halógeno, con preferencia flúor, y R^2 y R^5 son hidrógeno.

40 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que R^2 y R^3 juntos así como R^4 y R^5 juntos se reemplazan por un doble enlace, es decir, los compuestos que tienen la fórmula



45 en la que de R^1 a R^7 tienen los significados definidos anteriormente.

50 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención es el formado por aquellos, en los que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que también R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, es decir, los compuestos que tienen la fórmula



en la que R^1 , R^6 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente.

5 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que R^6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano, fenilalquilo inferior, heterociclilo elegido entre tetrahidrofurano y tetrahidropirano, y piridilo.

10 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^6 es cicloalquilo, siendo más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^6 es cicloalquilo C_4-C_6 y siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^6 es ciclohexilo. Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^6 es alquilo inferior, siendo más preferidos los compuestos, en los que R^6 es alquilo C_3-C_7 , y siendo muy especialmente preferidos los compuestos, en los que R^6 es alquilo C_4-C_6 .

15 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^6 es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano, siendo más preferidos aquellos compuestos, en los que R^6 fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno y alcoxi inferior.

20 Los compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención incluyen además a los compuestos, en los que R^6 se elige entre fenilalquilo inferior, con preferencia bencilo, o heteroarilo, con preferencia piridilo. Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R^6 es heterociclilo, con preferencia tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

25 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R^7 es $-C(O)-NH-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo. Dentro de este grupo, son más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^8 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^8 es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido por hidroxilo. Son también preferidos los compuestos, en los que R^8 es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo.

30 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención es el formado por aquellos, en los que R^7 es $-C(O)-R^9$ y R^9 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo. Con mayor preferencia, R^9 es cicloalquilo inferior.

35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que R^7 es $-S(O)_2-R^{10}$ y R^{10} se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo. Con mayor preferencia, R^{10} es cicloalquilo inferior.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que R⁷ es -C(O)-OR¹¹ y R¹¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo. Con mayor preferencia, R¹¹ es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido por hidroxilo.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la invención se eligen entre el grupo formado por:

- 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea,
 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 1-ciclohexil-3-(2-fluor-fenil)-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea,
 1-butil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-ciclohexil-3-(2,6-dimetil-fenil)-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea,
 bencil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina,
 1-bencil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ácido 3-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 ácido 4-{3-bencil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(tetrahydro-piran-4-il)-urea,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 ácido 4-{3-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico,
 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-metil-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-fenil-urea,
 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(2-metoxi-etil)-urea,
 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-fenil-ureido}-benzoato de metilo,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ácido 3-cloro-4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoico,
 ácido (3-cloro-4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido]-fenil)-acético,
 ácido 4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-metil-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico,
 ácido [4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-fluor-fenoxi]-acético,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea,
 ácido 3-(4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido]-3-fluor-fenil)-propiónico,
 ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-2-metil-benzoico,
 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-[5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea,
 (4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido]-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo,
 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclobutil-ureido}-benzoico,
 ácido 2-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-4-metil-benzoico,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-C-diciclohexil-metanosulfonamida,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-carbamato de ciclohexilo,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclopentil-urea,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-N-ciclohexil-2-fenil-acetamida,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 trans-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(4-hidroxil-ciclohexil)-urea,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-piridin-3-il-urea,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ciclohexil-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-il)-amina,
 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-il)-urea,
 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I los elegidos entre el grupo formado por:
- 1-ciclohexil-3-(2-fluor-fenil)-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea,
 1-butil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ácido 4-{3-bencil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(tetrahydro-piran-4-il)-urea,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-fenil-urea,

- ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ácido (3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-fenil)-acético,
 ácido 3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-propiónico,
 5 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-carbamato de ciclohexilo,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 10 trans-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-urea,
 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-urea,
 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 Son todavía más preferidos los compuestos de la fórmula I elegidos entre el grupo formado por:
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 20 trans-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-urea,
 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-urea,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Con más detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos descritos en los siguientes esquemas A y B, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos sintéticos sucesivos o convergentes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica.

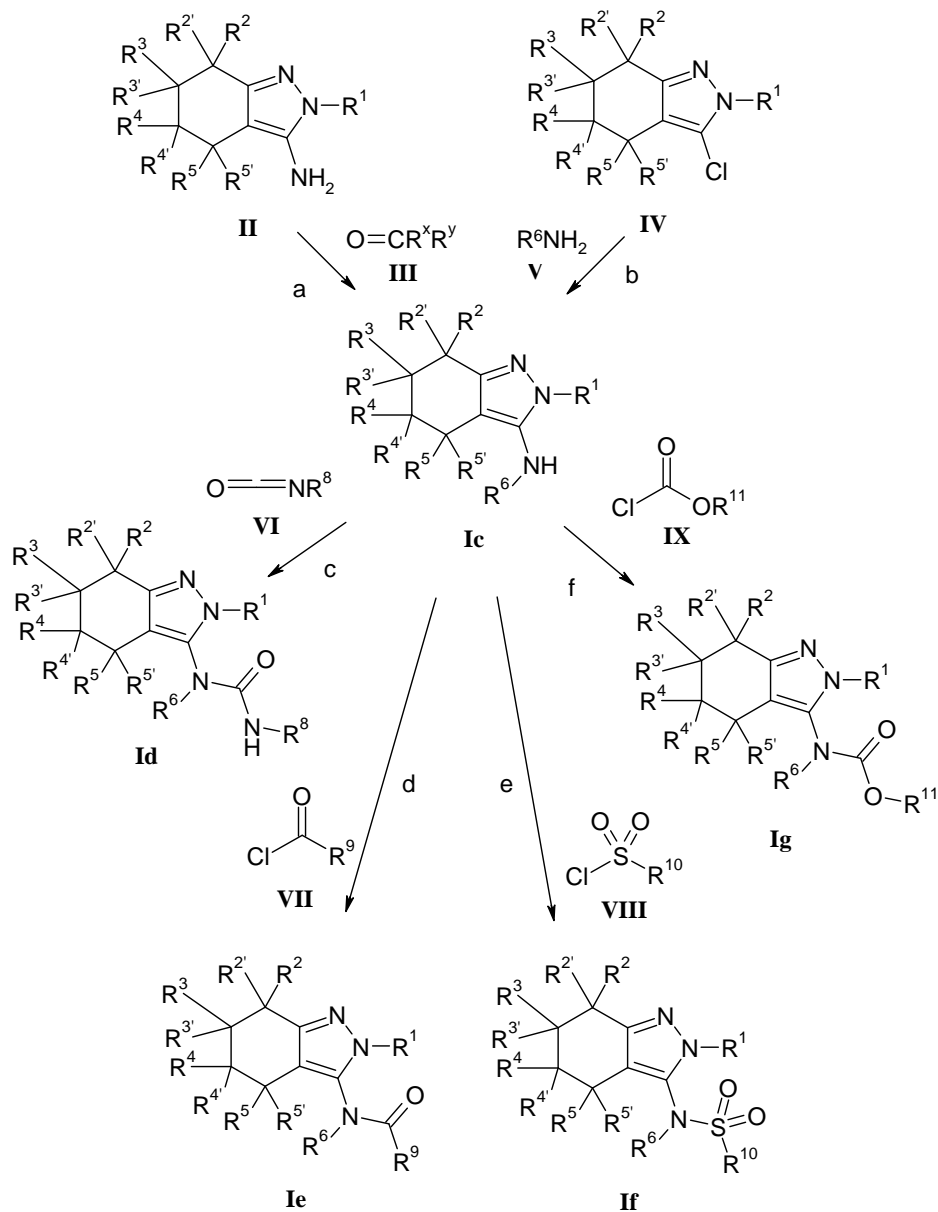
30 Las 2H-indazol-3-ilaminas y 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilaminas sustituidas en la posición 2 de la fórmula II se han descrito en la bibliografía técnica, pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien o por los métodos descritos en los esquemas C y D o en la parte experimental. Las aminas de la fórmula II pueden convertirse en los compuestos finales de la fórmula Ic por aminación reductora con cetonas o aldehídos de la fórmula III, en las que el grupo CR^aR^y equivale al grupo R^b cuando es distinto de fenilo o heteroarilo, empleando por ejemplo agentes reductores del tipo triacetoxiborhidruro sódico, en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido acético, en un disolvente del tipo diclorometano, a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente (paso a).

35 Como alternativa, las aminas de la fórmula Ic pueden sintetizarse a partir de los 3-cloro-2H-indazoles o 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazoles sustituidos en posición 2 de la fórmula IV mediante una sustitución nucleófila aromática con aminas de la fórmula V, p.ej. en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente (paso b). Los 3-cloro-2H-indazoles y 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazoles sustituidos en posición 2 de la fórmula IV se han descrito en la bibliografía técnica, pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien o por métodos descritos en los esquemas E y F o en la parte experimental.

40

45

Esquema A



- 5 Las aminas secundarias de la fórmula Ic pueden convertirse además en las ureas de la fórmula Id por tratamiento con isocianuros de la fórmula VI, por ejemplo en un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano o tolueno, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente (paso c). Opcionalmente, puede añadirse a la mezcla reaccionante una base de tipo trietilamina. Los isocianuros de la fórmula VI son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien, p.ej. por
- 10 tratamiento de la amina correspondiente R⁸NH₂, que es un producto comercial o un compuesto descrito en la bibliografía técnica o que puede obtenerse por métodos que los expertos conocen bien, con trifosgeno y trietilamina, en un disolvente del tipo diclorometano, a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, las aminas de la fórmula Ic pueden transformarse en las ureas de la fórmula Id i) por activación de la amina de la fórmula Ic con p.ej. trifosgeno y ii) por reacción con una amina R⁸NH₂.
- 15 Las aminas de la fórmula Ic pueden convertirse además en las amidas de la fórmula Ie empleando un derivado de ácido carboxílico activado, por ejemplo un cloruro de ácido de la fórmula VII o aplicando otros métodos que los expertos ya conocen (paso d). La formación de la amida puede realizarse p.ej. empleando una base de tipo hidruro sódico, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, con preferencia a temperatura ambiente. Los derivados de ácido carboxílico activado, como son los
- 20 cloruros de ácido (VII) son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden

5 obtenerse por métodos que los expertos conocen bien, p.ej. a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos R^9COOH con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en disolventes del tipo tolueno o diclorometano, con preferencia a reflujo. Los ácidos carboxílicos R^9COOH son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien.

10 Además, las sulfonamidas de la fórmula If pueden sintetizarse a partir de las aminas primarias de la fórmula Ic, por ejemplo por tratamiento del indazol o 4,5,6,7-tetrahidroindazol de la fórmula Ic y un cloruro de sulfonilo de la fórmula VIII con una base del tipo hidruro sódico, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, con preferencia a temperatura ambiente, o por cualquier otro método apropiado, ya conocido por los expertos en química orgánica (paso e). Los cloruros de sulfonilo de la fórmula VIII son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien.

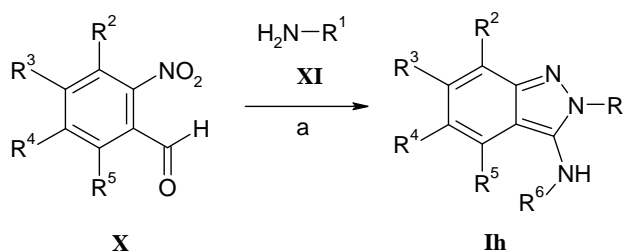
15 Los carbamatos de la fórmula Ig pueden sintetizarse p.ej. a partir de los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Ic y cloroformatos de la fórmula IX empleando una base de tipo hidruro sódico y un disolvente de tipo N,N-dimetilformamida, con preferencia a temperatura ambiente (paso f). Los cloroformatos de la fórmula IX son compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien, por ejemplo por tratamiento del correspondiente alcohol $R^{11}OH$ con trifosgeno en un disolvente del tipo éter de dietilo, con preferencia a $-78^\circ C$. Los alcoholes $R^{11}OH$ son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien.

20 Los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de las fórmulas Id, le, If o Ig pueden contener ésteres de ácidos carboxílicos que pueden hidrolizarse para formar los ácidos correspondientes aplicando procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con un hidróxido alcalino del tipo LiOH o NaOH, en una mezcla de disolventes polares, por ejemplo tetrahidrofurano/etanol/agua o por tratamiento con ácido clorhídrico en dioxano en el caso de los ésteres de tert-butilo. Opcionalmente, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de las fórmulas Id, le, If o Ig pueden contener grupos ciano que pueden convertirse en los correspondientes tetrazoles aplicando procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con azida sódica en presencia de un ácido de Lewis en agua o en disolventes orgánicos de tipo diclorometano, a una temperatura entre $0^\circ C$ y el punto de ebullición del disolvente.

25 Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas de II a IX, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de reacción de uno o más pasos, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (PG) (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2ª ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica.

30 Si los compuestos de las fórmulas de II a IX contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de las fórmulas Ic, Id, le, If y Ig pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos muy conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización, p.ej. con aminas ópticamente puras o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

Esquema B

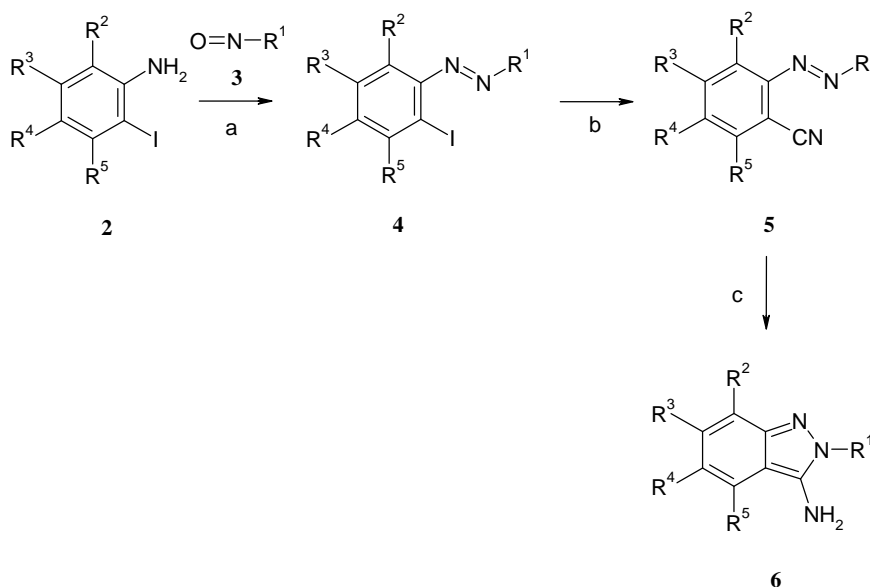


35 Como alternativa, las 2H-indazol-3-ilaminas de la fórmula Ic (en la que R^2 y R^3 juntos así como R^4 y R^5 juntos se reemplazan por un doble enlace) pueden obtenerse a partir de los 2-nitro-benzaldehídos de la fórmula X del modo descrito en el esquema B o de modo similar al método descrito por G.H. Ahn, J.J. Lee, Y.M. Jun, B.M. Lee, B.H. Kim, Org. Biomol. Chem. 5, 2472-2485, 2007. Los 2-nitro-benzaldehídos de la fórmula X se hacen reaccionar en primer lugar con aminas primarias de la fórmula XI en presencia de sulfato sódico en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, con preferencia a $50^\circ C$, para formar las correspondientes iminas que después se ciclan para obtener los indazoles de la fórmula Ih en presencia de indio e yodo (paso a). Los 2-nitro-benzaldehídos de la fórmula X y las aminas de la fórmula XI son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien.

Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas X o XI, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (PG) (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2ª ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica.

Si los compuestos de las fórmulas X o XI contienen centros quirales, los 2H-indazoles de la fórmula I_h pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos muy conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

Esquema C



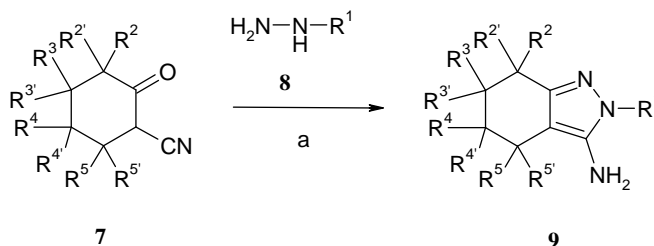
Las 2H-indazol-3-ilaminas sustituidas en posición 2 (6) (correspondientes a los compuestos de la fórmula II del esquema A) pueden obtenerse a partir de las 2-yodo-fenilaminas (2) del modo descrito en el esquema C. Opcionalmente, las 2-bromo-fenilaminas correspondiente pueden emplearse como materiales de partida en lugar de las 2-yodo-fenilaminas (2). Las 2-bromo- y las 2-yodo-fenilaminas (2) son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien. Por tratamiento de las 2-bromo- o 2-yodo-fenilaminas (2) con compuestos nitroso (3) se obtienen los 2-bromo- o 2-yodo-diazenos (4) (paso a). Estas reacciones se llevan a cabo con preferencia en un disolvente del tipo ácido acético, entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos nitroso (3) son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien, por ejemplo por oxidación de los correspondientes compuestos amino (que son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien) con peróxido de hidrógeno y óxido de molibdeno (VI) en metanol y una solución acuosa de hidróxido potásico. Los 2-bromo- o 2-yodo-diazenos (4) pueden convertirse en 2-ciano-diazenos (5), p.ej. por tratamiento con cianuro de cobre (I) en un disolvente del tipo 1-propanol, con preferencia a reflujo (paso b). La ciclación de los 2-ciano-diazenos (5) se realiza por ejemplo empleando un reactivo del tipo cloruro estannoso, en un disolvente del tipo etanol, con preferencia a reflujo, formándose las 2H-indazol-3-ilaminas sustituidas en posición 2 (6) (paso c).

Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas (2) ó (3) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores (PG) apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2ª ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica.

Si los compuestos (2) ó (3) contienen centros quirales, las 2H-indazol-3-ilaminas sustituidas en posición 2 (6) pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos muy conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en

sus antípodas por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

Esquema D



5

Las 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilaminas sustituidas en posición 2 (9) (equivalentes a compuestos de la fórmula II del esquema A) pueden obtenerse a partir de cianocetonas oportunamente sustituidas (7) y arilhidrazinas (8) o una sal, p.ej. la sal clorhidrato de arilhidrazinas (8) del modo descrito en el esquema D (paso a). Estas reacciones se

10

llevan a cabo con preferencia en un disolvente de tipo etanol o similares, a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Las cianocetonas (7) y arilhidrazinas (8) o sus sales correspondientes son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien.

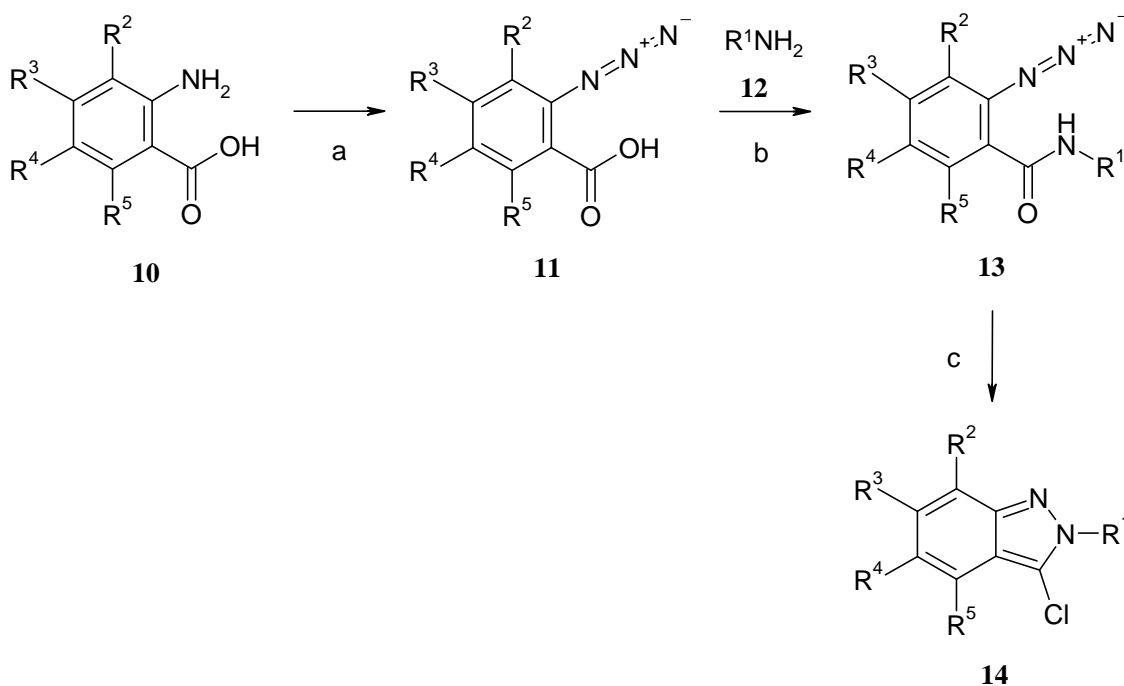
15

Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas (7) ú (8), contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de la reacción de condensación, entonces podrán introducirse grupos protectores (PG) apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2^a ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica.

20

25

Esquema E

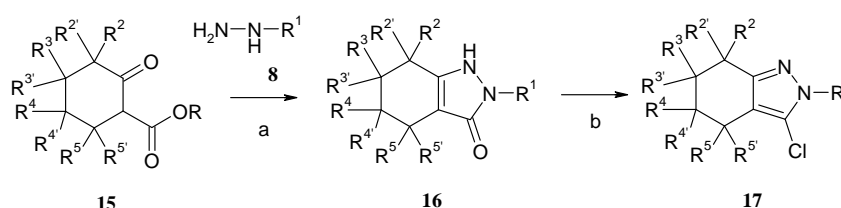


Los 3-cloro-2H-indazoles sustituidos en posición 2 (14) (correspondientes a compuestos de la fórmula IV del esquema A) pueden obtenerse a partir de ácidos 2-amino-benzoicos (10) del modo descrito en el esquema E. Los ácidos 2-amino-benzoicos (10) son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien. La transformación de aminas (10) en los ácidos 2-azido-benzoicos (11) puede realizarse p. ej. por tratamiento con una solución acuosa de azida sódica, con preferencia a una temperatura entre -10°C y temperatura ambiente (paso a). Los ácidos (11) pueden condensarse, después de haberse activado oportunamente, con aminas (12) para formar las amidas (13) aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica (paso b). Las aminas (12) son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien. Si el ácido (11) se activa en forma de cloruro o bromuro de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico, la reacción puede realizarse en un disolvente del tipo diclorometano, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, etil-diisopropil-amina o N-etilmorfolina, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Los cloruros de ácidos carboxílicos pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien (p.ej. i. ácido carboxílico, CH₂Cl₂, (ClCO)₂, DMF, temperatura ambiente; o ii. ácido carboxílico, cloruro de tionilo, reflujo). Como alternativa, Los ácidos carboxílicos (11) pueden activarse "in situ" y transformarse en amidas (13) empleando p.ej. el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, TBTU (tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) o BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio) en presencia de una base, por ejemplo la etil-diisopropil-amina, trietilamina o N-metilmorfolina, opcionalmente en presencia de 4-dimetilamino-piridina o HOBt (1-hidroxibenzo-triazol), en disolventes de tipo diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dioxano, con preferencia a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Las 2-azido-amidas (13) pueden ciclarse para formar por ejemplo los 3-cloro-2H-indazoles sustituidos en la posición 2 (14) por ebullición de las mismas en cloruro de tionilo (paso c).

Si uno de los materiales de partida, compuestos de la fórmula (10) ó (12), contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces pueden introducirse grupos protectores (PG) apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2^a ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica.

Si los compuestos (10) ó (12) contienen centros quirales, los 3-cloro-2H-indazoles sustituidos en posición 2 (14) pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos muy conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

Esquema F



Los 3-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles sustituidos en posición 2 (17) (correspondientes a compuestos de la fórmula IV del esquema A) pueden obtenerse a partir de ésteres de ácido ciclohexanona-2-carboxílico (15) (R es p.ej. alquilo C₁₋₇) del modo descrito en el esquema F. Los ésteres de ácido ciclohexanona-2-carboxílico (15) son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien. La condensación de los cetoésteres (15) con arilhidrazinas (8) o una sal, p.ej. la sal clorhidrato de arilhidrazinas (8), permite obtener las 1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-onas sustituidas en posición 2 (16) (paso a). Estas condensaciones se llevan a cabo con preferencia en un disolvente del tipo tolueno y similares, a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Las arilhidrazinas (8) o las correspondientes sales de arilhidrazina son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen bien. Las 1,2,4,5,6,7-hexahidro-indazol-3-onas (16) pueden convertirse en los 3-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles sustituidos en posición 2 (17) p.ej. por tratamiento con oxiclorigenato de fósforo en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de N,N-dimetil-anilina, con preferencia a reflujo (paso b).

Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas (15) ú (8), contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces pueden introducirse los grupos protectores (PG) apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2^a ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico aplicando métodos bien conocidos de

la técnica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica.

5 Si los compuestos (15) ú (8) contienen centros quirales, los 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazoles sustituidos en posición 2 (17) pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos muy conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p. ej. en sus antípodas por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos empleando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

10 Tal como se ha mencionado antes, se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se fijan y activan selectivamente el FXR. Por ello pueden utilizarse para el tratamiento y profilaxis de enfermedades, que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas del FXR.

15 Las "enfermedades que pueden influirse con moduladores de FXR" incluyen: niveles altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel alto de colesterol LDL, nivel alto de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la psoriasis, el
20 cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Los estados patológicos (y condiciones) preferidos, que pueden afectarse con moduladores de FXR, son la prevención y el tratamiento de niveles altos de colesterol LDL, niveles altos de triglicéridos, la dislipidemia, la enfermedad de los cálculos biliares de colesterol, el cáncer, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y el síndrome metabólico. Las enfermedades especialmente preferidas que pueden afectarse con moduladores de FXR
25 son los niveles altos de colesterol LDL, los niveles altos de triglicéridos y la dislipidemia.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto como se ha definido antes y un vehículo y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptables.

30 La invención se refiere además al uso de los compuestos antes descritos para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades que pueden influirse con moduladores de FXR, en especial al tratamiento terapéutico o profiláctico de niveles altos de lípidos y de colesterol, en especial niveles altos de colesterol LDL, nivel alto de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, la diabetes, en
35 especial la diabetes mellitus no dependiente de insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito en las páginas anteriores.

40 Se contempla también aquí una terapia de combinación en la que se emplean uno o más compuestos de la fórmula I o composiciones aquí descritas, o un derivado farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con uno o más compuestos elegidos entre el grupo formado los siguientes: inhibidores de la biosíntesis del colesterol (inhibidores de la reductasa HMGCoA, p.ej. lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, nisvastatina y rivastatina); inhibidores de la epoxidasa de squaleno (p.ej. terbinafina); agentes que aumentan el HDL en plasma (p.ej. inhibidores de CETP, p.ej. anacetrapib, R1658); gamma-agonistas de receptor
45 activado de proliferador de peroxisoma humano (PPAR) (p.ej. tiazolidinadionas, p.ej. rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona); alfa-agonistas del PPAR (p.ej. clofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo); alfa/gamma-agonistas duales del PPAR (p.ej. muraglitazar, aleglitazar, peliglitazar); secuestrantes de ácidos biliares (p.ej. resinas de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (p.ej. colestiramina o colestipol)); inhibidores de transporte de ácidos biliares (BATi); ácido nicotínico, niacinamida; inhibidores de absorción del colesterol (p.ej. ezetimiba); inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol O-acil-transferasa (ACAT) (p.ej. avasimiba); moduladores selectivos de receptores de
50 estrógenos (p.ej. raloxifeno o tamoxifeno); alfa- o beta-agonistas, antagonistas o agonistas parciales del LXR (p.ej. 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol, T0901317 o GW3965); inhibidores de la proteína de transferencia de microsomal-triglicéridos (MTP), agentes antidiabéticos, p.ej. insulina y análogos de insulina (p.ej. LysPro-insulina, formulaciones inhalables que contengan insulina; sulfonilureas y análogos (p.ej. tolazamida, clorpropamida, glipizida, glibemipirida, gliburida, glibenclamida, tolbutamida, acetohexamida, glipizida), biguanidas (p.ej. metformina o clorhidrato de metformina, fenformina, buformina), antagonistas alfa-2 e imidazolinas (p.ej. midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano, fluparoxano), tiazolidinadionas (p.ej. clorhidrato de pioglitazona, maleato de
55 rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona o balaglitazona), inhibidores de alfa-glucosidasa (p.ej. miglitol, acarbosa, epalrestato o voglibosa), meglitinidas (p.ej. repaglinida o nateglinida), inhibidores de DPP-4 (p.ej. sitagliptina fosfato, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina o denagliptina), incretinas (p.ej. agonistas de receptor de péptidos-1 de tipo glucagón (GLP-1) (p.ej. exenatida (Byetta™), NN2211 (liraglutida), GLP-1(7-36)-amida y sus análogos, GLP-1(7-37) y sus análogos, AVE-0010 (ZP-10), R1583 (tasoglutida), GSK-716155 (albiglutida), GSK/Human Genome Sciences), BRX-0585 (Pfizer/Biorex) y CJC-1134-PC (exendina-4:PC-DAC™) y péptidos insulino-trópicos dependientes de glucosa (GIP)); agonistas de amilina (p.ej. pramlintida, AC-137); secretagogos de insulina (p.ej.

linoglitrida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida cálcica hidratada o meglitinida); inhibidores de SGLT-2 (p.ej. dapagliflozina (BMS), sergliflozina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis); activadores de glucoquinasa, por ejemplo los compuestos descritos p.ej. en WO 00/58293 A1; los agentes anti-obesidad, por ejemplo el agonista del factor de crecimiento nervioso (p.ej. axokina), los agonistas de hormonas del crecimiento (p.ej. AOD-9604), los inhibidores de absorción adrenérgica (p.ej. GW-320659), 5-HT (serotonina) los inhibidores de reabsorción/transporte (p.ej. Prozac), los inhibidores de reabsorción de 5-HT/NA (serotonina/noradrenalina) (p.ej. sibutramina), los inhibidores de reabsorción de la DA (dopamina) (p.ej. bupropiona), los bloqueadores de la reabsorción de 5-HT, NA y DA, los extractos vegetales esteroideos (p.ej. P57), los antagonistas de NPY1 ó 5 (neuropéptidos Y Y1 o Y5), los agonistas de NPY2 (neuropéptidos Y Y2), los agonistas de la MC4 (melanocortina 4), los agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), los antagonistas/agonistas inversos de GHSR1a (receptor de secretagogo de hormonas de crecimiento), anticuerpo de ghrelin, antagonistas de la MCH1R (hormona 1R de concentración de melanina) (p.ej. SNAP 7941), agonistas/antagonistas de la MCH2R (hormona 2R de concentración de melanina), antagonistas o agonistas inversos del H3 (receptor de histamina 3), agonistas del H1 (receptor de histamina 1), inhibidores de la FAS (sintasa de ácidos grasos), inhibidores de la ACC-2 (acetil-CoA-carboxilasa-1), agonistas del β 3 (receptor beta-adrenérgico 3), inhibidores de la DGAT-2 (diacilglicerina-aciltransferasa 2), inhibidores de la DGAT-1 (diacilglicerina-aciltransferasa 1), agonistas del CRF (factor de liberación de la corticotropina), antagonistas de galanina, activadores 2 ó 3 de la UCP-1 (proteína de descondensación-1), leptina o derivados de leptina, antagonistas de opioides, antagonistas de orexina, agonistas de BRS3, agonistas de GLP-1 (péptidos de tipo glucagón-1), agonistas de IL-6, agonistas de α -MSH, antagonistas de AgRP, agonistas del BRS3 (receptor de bombesina del subtipo 3), agonistas de 5-HT1B, antagonistas de POMC, CNTF (factor neurotrófico ciliar o derivados de CNTF), NN2211, topiramata, antagonistas de glucocorticoides, agonistas de exendina-4, agonistas de 5-HT_{2C} (receptor de serotonina 2C) (p.ej. lorcaserina), inhibidores de la PDE (fosfodiesterasa), inhibidores de transportadores de ácidos grasos, inhibidores de transportadores de dicarboxilato, inhibidores de transportadores de glucosa, agonistas inversos o antagonistas del CB-1 (receptor de cannabinoides-1) (p.ej. SR141716), inhibidores de lipasa (p.ej. orlistato); inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (p.ej. rofecoxib y celecoxib); inhibidores de trombina (p.ej. heparina, argatroban, melagatran, dabigatran); inhibidores de agregación de plaquetas (p.ej. antagonistas de receptores de fibrinógeno glicoproteína IIb/IIIa o aspirina); vitamina B6 y sales farmacéuticamente aceptables de la misma; vitamina B 12; ácido fólico o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo; vitaminas antioxidantes por ejemplo la C y E y beta-caroteno; bloqueadores beta (p.ej. antagonistas del receptor de angiotensina II, por ejemplo el losartan, irbesartan o valsartan); inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, por ejemplo el enalapril y captopril; bloqueadores de canales de calcio, por ejemplo la nifedipina y diltiazam; antagonistas endoteliales; aspirina; agentes diferentes de los ligandos de LXR que mejoran la expresión del gen del transportador A1 de cassette de fijación del ATP; y compuestos bisfosfonato (p.ej. alendronato sódico).

35 Los siguientes ensayos se efectúan para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I. La información de base sobre el ensayo de fijación se puede encontrar en: Nichols, J.S. y col., "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal. Biochem. 257, 112-119, 1998.

40 Los vectores de expresión en bacterias y mamíferos se construyen para producir la glutatióna-s-transferasa (GST) y las proteínas (GAL) con dominio de fijación de DNA Gal4 fusionadas al dominio de fijación del ligando (LBD) del FXR humano (aminoácidos 193-473). Para conseguirlo se amplifican porciones de las secuencias que codifican al LBD del FXR por reacción en cadena de polimerasa (PCR) a partir de un clon de longitud completa por PCR y después se subclona en los vectores plásmidos. Se verifica el clon final por análisis de secuencia de DNA.

45 La inducción, expresión y posterior purificación de la proteína de fusión GST-LBD se efectúan en células de la cepa BL21(pLysS) de *E. coli* por métodos estándar (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, coordinado por Ausubel y col.).

50 Ensayo de fijación de radioligando

La fijación de las sustancia de ensayo al dominio de fijación del ligando de FXR se evalúa en un ensayo de desplazamiento de radioligando. Se lleva a cabo el ensayo en un tampón que consta de 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM NaCl, 5 mM MgCl₂. En cada hoyo de reacción de una placa de 96 hoyos se introducen 40 nM de la proteína de fusión de LBD de GST-FXR y se fijan sobre 10 μ g de esferillas de SPA con glutatióna-silicato de itrio (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 μ l, con agitación. Se añade un radioligando (p.ej. 40 nM) de 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida) y se incuba la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos en presencia de los compuestos de ensayo y después se realiza un recuento por centelleo de proximidad. Todos los ensayos de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y la cantidad de ligando fijado se mide con un aparato Packard TopCount empleando OptiPlates (Packard). Las curvas de respuesta a la dosis se trazan para un intervalo de concentraciones comprendido entre 6×10^{-9} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M.

Ensayos de gen informante transcripcional de luciferasa

Se cultivan células de riñón de hámster bebé (BHK21, ATCC CCL10) en medio DMEM que contiene un 10% de FBS a 37°C en una atmósfera de 95% de O₂ y 5% de CO₂. Se siembran las células en placas de 6 hoyos en una densidad de 10^5 células/ hoyo y después se transfectan con el pFA-FXR-LBD o con un plásmido de expresión más un plásmido informante. La transfección se realiza con el reactivo Fugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) con

arreglo a las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección se recolectan las células por tripsinización y se siembran en placas de 96 hoyos en una densidad de 10^4 células/hoyo. Después de 24 horas de dejar que las células se fijen, se quita el medio y se reemplaza por 100 μ l de medio exento de rojo fenol que contiene las sustancias a ensayar o los ligandos de control (concentración final de DMSO: 0,1%). Después se efectúa la incubación de las células durante 24 horas con las sustancias, se desechan 50 μ l del líquido sobrenadante y entonces se añaden 50 μ l del reactivo llamado Luciferase Constant-Light (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. La luminiscencia, como medida de la actividad de la luciferasa, se detecta con un aparato Packard TopCount. La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresa como el cambio en múltiplos de luminiscencia con respecto a la que tienen las células en ausencia de dicha sustancia. Los valores EC_{50} se calculan empleando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd., GB).

Los compuestos de la fórmula I tienen actividad por lo menos en uno de los ensayos anteriores (EC_{50} o IC_{50}), comprendida con preferencia entre 0,5 nM y 10 μ M, con mayor preferencia entre 0,5 nM y 100 nM.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I de la presente invención poseen los siguientes valores IC_{50} en el ensayo de fijación recién descritos:

Ejemplo	IC_{50} [μ M]
1	0,04
3	0,83
4	0,18
9	1,08
10	0,66
11	0,02
12	0,79
15	0,46
16	0,40
17	2,33
19	0,02
21	0,72
25	0,79
26	0,34
28	0,07
31	4,31
32	3,35
35	0,02
37	0,06
38	0,24
40	0,02
41	0,30
43	0,08
44	0,10

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Estas preparaciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resulta familiar a cualquier experto en la materia, mediante la incorporación de los compuestos descritos de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículo idóneos, sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos y terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos ordinarios.

Los materiales vehículo idóneos no son solamente los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales vehículo para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible que no sea necesario el uso de vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la

5 sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

10 Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los agentes estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes ordinarios, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

15 La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud individual del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria comprendida entre 1 y 1000 mg, en especial entre 1 y 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso de los compuestos y polimorfos de la presente invención, la dosis diaria podría administrarse dividida en una o varias subdosis, p.ej. en 1-3 subdosis.

20 Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente 1-500 mg de un compuesto de la fórmula I, con preferencia 1-100 mg.

25 Los siguientes ejemplos tienen por finalidad ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no se pretende con ellos limitar en modo alguno el alcance de la misma.

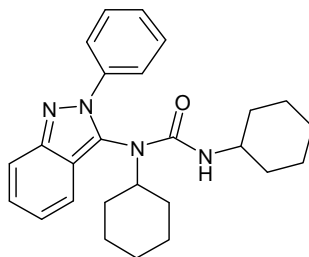
Ejemplos

Abreviaturas

30 CH_2Cl_2 = diclorometano, CH_3CN = acetonitrilo, d = día, DMF = N,N-dimetilformamida, eq. = equivalente(s), Et_3N = trietilamina, EtOAc = acetato de etilo, h = hora, HCl = ácido clorhídrico, iPrOAc = acetato de isopropilo, MeOH = metanol, min = minutos, NaH = hidruro sódico, NaHCO_3 = bicarbonato sódico, NaOH = hidróxido sódico, Na_2SO_4 = sulfato sódico, quant. = rendimiento cuantitativo, TBME = éter de metilo y tert-butilo, THF = tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

35 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea



1.1 ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina

40 A una solución de 2-fenil-2H-indazol-3-amina (800 mg, 4 mmoles; Shirliff, Laura D.; Rivers, Jazmin; Haley, Michael M., Journal of Organic Chemistry 71(17), 6619-6622, 2006) en CH_2Cl_2 (43 ml) se le añaden a temperatura ambiente en atmósfera de argón la ciclohexanona (1,97 ml, 19 mmoles; [108-94-1]), ácido acético (0,22 ml, 4 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (2,43 g, 11 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 12 h, se vierte sobre agua-hielo/una solución acuosa de NaHCO_3 = 1/1 y se extrae dos veces con CH_2Cl_2 . Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na_2SO_4 . Se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el aceite marrón resultante en MeOH (20 ml) y se calienta a reflujo durante 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (206 mg, 0,7 mmoles; 18 %) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 292,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

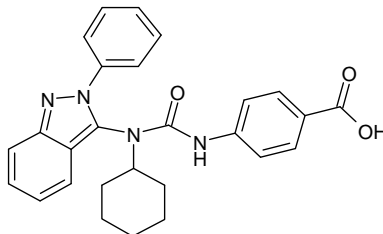
50 1.2 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea

55 En atmósfera de argón se añade a temperatura ambiente el isocianato de ciclohexilo (13 μl , 0,1 mmoles; [3173-53-3]) a una solución de ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (30 mg, 0,1 mmoles) en tolueno (0,4 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 12 h, se le añade isocianato de ciclohexilo (7 μl , 60 μmoles ; [3173-53-3]) y se continúa el calentamiento durante 6 h más. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón, que se

purifica por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (11 mg, 26 μ moles; 27 %) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 417,4 [M+H⁺].

Ejemplo 2

5 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico



2.1 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de etilo

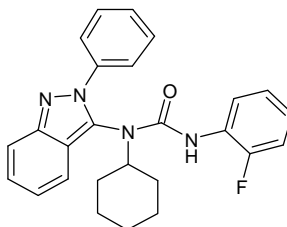
10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar la ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 1.1) con 4-isocianato-benzoato de etilo ([30806-83-8]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 483,3 [M+H⁺].

2.2 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico

15 A una solución del 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de etilo (10 mg, 21 μ moles) en THF/MeOH = 2/1 (150 μ l) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (120 μ l, 120 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h, se vierte sobre agua-hielo/una solución acuosa 1 N de HCl = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se filtra y se elimina el disolvente a
20 presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg, 22 μ moles; rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 455,4 [M+H⁺].

Ejemplo 3

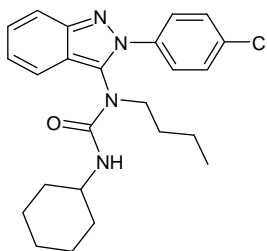
25 1-ciclohexil-3-(2-fluor-fenil)-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea



30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo la ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 1.1) con 1-fluor-2-isocianato-benceno ([16744-98-2]) en tolueno durante 48 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 429,5 [M+H⁺].

Ejemplo 4

1-butil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea



35 4.1 butil-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina

40 En un tubo sellado se calienta a 175°C durante 48 h una solución de 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (30 mg, 137 μ moles; Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) y n-butilamina (230 μ l, 2,3 mmoles) en N-metil-2-pirrolidona (0,4 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan

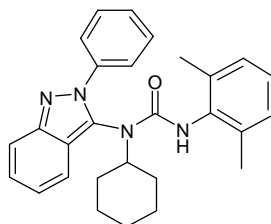
con Na₂SO₄. Se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (11 mg, 37 μ moles; 32 %) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 300,1 [M+H⁺].

5 4.2 1-butil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar la butil-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 425,3 [M+H⁺].

10 Ejemplo 5

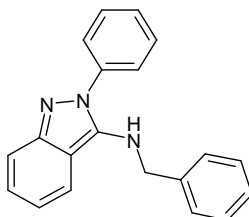
1-ciclohexil-3-(2,6-dimetil-fenil)-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea



15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 72 h la ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 1.1) con 2-isocianato-1,3-dimetil-benceno ([28556-81-2]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 439,3 [M+H⁺].

Ejemplo 6

20 bencil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina



6.1 (2-fenil-2H-indazol-3-il)-[1-fenil-metilideno]-amina

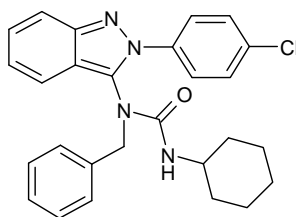
25 A una solución de la 2-fenil-2H-indazol-3-ina (300 mg, 1,4 mmoles; Shirtcliff, Laura D.; Rivers, Jazmin; Haley, Michael M., Journal of Organic Chemistry 71(17), 6619-6622, 2006) en CH₂Cl₂ (16 ml) se le añaden a temperatura ambiente en atmósfera de argón el benzaldehído (730 μ l, 7,2 mmoles; [100-52-7]), ácido acético (220 μ l, 4,3 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (912 mg, 4,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 64 h, se vierte sobre agua-hielo/una solución acuosa de NaHCO₃ = 1/1 y se extrae dos veces con CH₂Cl₂. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida, se purifica el aceite amarillo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (470 mg, 1,5 mmoles; rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 298,1 [M+H⁺].

35 6.2 bencil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina

A temperatura ambiente y en atmósfera de argón se añade el borhidruro sódico (245 mg, 6,46 mmoles) a una suspensión de la (2-fenil-2H-indazol-3-il)-[1-fenil-metilideno]-amina (480 mg, 1,61 mmoles) en etanol (13 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h, se vierte sobre agua-hielo/una solución acuosa de NaHCO₃ = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el aceite amarillo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (314 mg, 1,05 mmoles; 65 %) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 300,4 [M+H⁺].

45 Ejemplo 7

1-bencil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea



7.1 bencil-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina

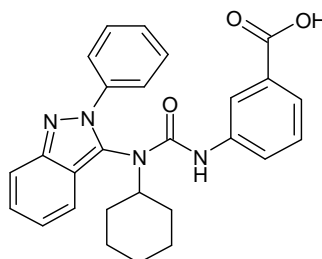
5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 48 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con bencilamina en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 334,4 [M+H⁺].

7.2 1-bencil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 48 h la bencil-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 459,4 [M+H⁺].

15 Ejemplo 8

ácido 3-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico



8.1 3-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de metilo

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 72 h la ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 1.1) con 3-isocianato-benzoato de etilo ([41221-47-0]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 469,3 [M+H⁺].

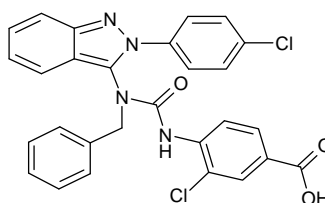
25 8.2 ácido 3-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata el 3-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de metilo a temperatura ambiente durante 5 h con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 455,1 [M+H⁺].

30

Ejemplo 9

ácido 4-{3-bencil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico



35 9.1 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo

A una solución enfriada con hielo de trifosgeno (59 mg, 200 μmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se le añaden en atmósfera de argón el 4-amino-3-cloro-benzoato de metilo (100 mg, 540 μmoles; [84228-44-4]) y una solución de Et₃N (150 μl, 1,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se tritura el residuo con EtOAc, se filtra el sólido y se concentra el líquido filtrado a sequedad a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 mg, 520 μmoles; 97 %) en forma de sólido marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM: m/e = 228,9 [M+NH₄⁺].

40

9.2 4-{3-bencil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoato de metilo

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 72 h la bencil-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (ejemplo 7.1) con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 547,0 [M+H⁺].

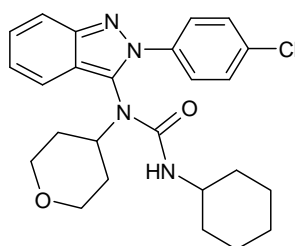
9.3 ácido 4-{3-bencil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 3 días el 4-{3-bencil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 530,0 [M-H⁻].

Ejemplo 10

15

1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-urea



10.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 48 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con tetrahidro-piran-4-ilamina ([38041-19-9]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 328,4 [M+H⁺].

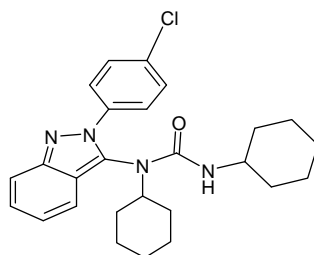
25 10.2 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 5 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 453,3 [M+H⁺].

30

Ejemplo 11

1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea



35 11.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina

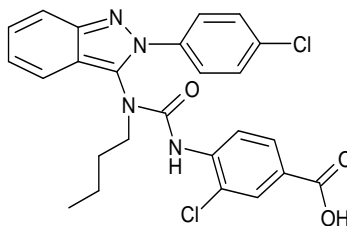
40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 48 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con ciclohexilamina ([108-91-8]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM: m/e = 327,3 [M+H⁺].

11.2 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 24 h la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 451,1 [M+H⁺].

Ejemplo 12

ácido 4-{3-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico



5 12.1 4-{3-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 5 d la butil-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (ejemplo 4.1) con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM: m/e = 510,9 [M+H⁺].

10

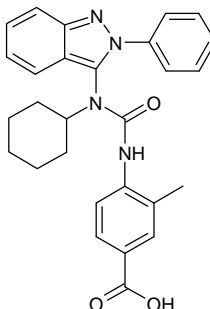
12.2 ácido 4-{3-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 4-{3-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM: m/e = 496,1 [M-H⁻].

15

Ejemplo 13

20 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-metil-benzoico



13.1 3-metil-4-isocianato-benzoato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9.1 se hace reaccionar a reflujo durante 14 h el 4-amino-3-metil-benzoato de metilo ([18595-14-7]) con trifosgeno en presencia de Et₃N en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 191,1 [M⁺].

25

13.2 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-metil-benzoato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 4 d la ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 1.1) con 3-metil-4-isocianato-benzoato de metilo en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 483,4 [M+H⁺].

30

13.3 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-metil-benzoico

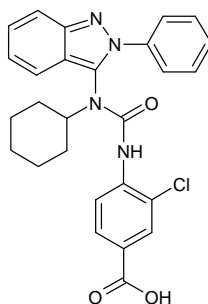
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-metil-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 469,4 [M+H⁺].

35

40

Ejemplo 14

ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico



14.1 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de metilo

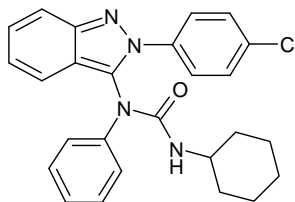
5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 4 días la ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 1.1) con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 503,0 [M+H⁺].

14.2 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 16 h el 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 489,3 [M+H⁺].

15 Ejemplo 15

1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-fenil-urea



15.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-fenil-amina

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 48 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con fenilamina ([62-53-3]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 320,1 [M+H⁺].

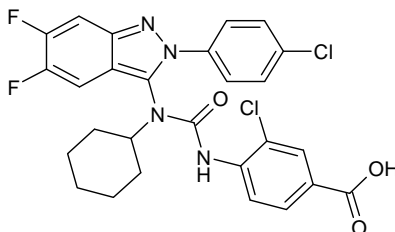
25

15.2 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-fenil-urea

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 5 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-fenil-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 445,1 [M+H⁺].

Ejemplo 16

ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico



35

16.1 (4-cloro-fenil)-(4,5-difluor-2-yodo-fenil)-diazeno

40 Se añade el 1-cloro-4-nitroso-benceno (9,1 g, 64 mmoles; [932-98-9]) a una solución de 4,5-difluor-2-yodo-fenilamina (10,9 g, 43 mmoles; [847685-01-2]) en ácido acético (430 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante

14 h. Se añaden agua-hielo (1 l) y EtOAc (1 l), se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,34 g, 11 mmoles; 27 %) en forma de sólido anaranjado. EM: m/e = 377,9 [M⁺].

16.2 2-(4-cloro-fenilazo)-4,5-difluor-benzonitrilo

En atmósfera de argón se añade cianuro de cobre (I) (9,76 g, 109 mmoles) a una solución de (4-cloro-fenil)-(4,5-difluor-2-yodo-fenil)-diazeno (5,89 g, 16 mmoles) en 1-propanol (95 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 14 h y se diluye con CH₂Cl₂/heptano = 1/1 (70 ml). Se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,3 g, 12 mmoles; 77 %) en forma de sólido marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM: m/e = 278,0 [M+H⁺].

16.3 2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-ilamina

En atmósfera de argón se añade el cloruro de estaño (II) (11,4 g, 60 mmoles) a una solución de 2-(4-cloro-fenilazo)-4,5-difluor-benzonitrilo (3,3 g, 12 mmoles) en etanol (91 ml). Se calienta la suspensión a reflujo durante 16 h y se elimina el disolvente a presión reducida. Se recoge el residuo en una solución acuosa semisaturada de NaHCO₃/EtOAc = 1/1, se separan las fases y se filtran por separado a través de Dicalite. Se extrae el líquido filtrado de la fase acuosa dos veces con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,2 g, 11 mmoles; 95 %) en forma de sólido ligeramente marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM: m/e = 280,0 [M+H⁺].

16.4 [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.1 se hace reaccionar a reflujo durante 96 h una mezcla de 2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-ilamina y ciclohexanona ([108-94-1]) con triacetoxiborhidruro sódico en presencia de ácido acético en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 362,5 [M+H⁺].

16.5 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoato de metilo

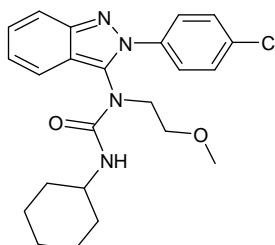
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 4 d la [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (1,4 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente marrón. EM: m/e = 573,0 [M+H⁺].

16.6 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a 60°C durante 24 h el 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 559,3 [M+H⁺].

Ejemplo 17

1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(2-metoxi-etil)-urea



17.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1-(2-metoxi-etil)-amina

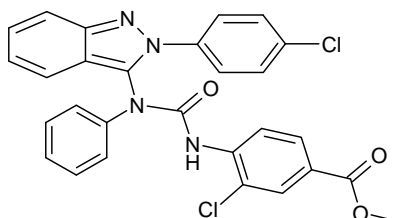
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 48 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con 2-metoxi-etilamina ([109-85-3]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 302,3 [M+H⁺].

17.2 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(2-metoxi-etil)-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-(2-metoxi-etil)-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma marrón. EM: m/e = 427,4 [M+H⁺].

Ejemplo 18

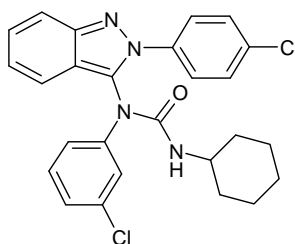
3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-fenil-ureido}-benzoato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 7 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-fenil-amina (ejemplo 15.1) con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 530,7 [M+H⁺].

Ejemplo 19

1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea



19.1 (3-cloro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina

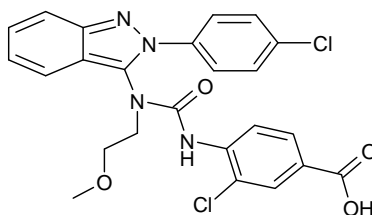
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 48 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con 3-cloro-fenilamina ([108-42-9]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos mates. EM: m/e = 354,2 [M+H⁺].

19.2 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 d la (3-cloro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 479,3 [M+H⁺].

Ejemplo 20

ácido 3-cloro-4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoico



20.1 3-cloro-4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoato de metilo

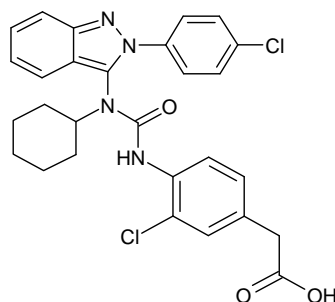
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 7 d la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-(2-metoxi-etil)-amina (ejemplo 17.1) con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 513,0 [M+H⁺].

20.2 ácido 3-cloro-4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoico

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 3-cloro-4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 497,1 [M-H].

Ejemplo 21

- 10 ácido (3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-fenil)-acético



21.1 (4-amino-3-cloro-fenil)-acetato de etilo

- En atmósfera de argón se añade la N-clorosuccinimida (391 mg, 2,93 mmoles) a una solución de (4-amino-fenil)-acetato de etilo (500 mg, 2,79 mmoles; [5438-70-0]) en acetonitrilo (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 1 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se recoge el residuo en iPrOAc/salmuera = 1/1. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con iPrOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (481 mg, 2,25 mmoles; 81 %) en forma de aceite marrón. EM: m/e = 214,1 [M+H⁺].

21.2 (3-cloro-4-isocianato-fenil)-acetato de etilo

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9.1 se hace reaccionar a reflujo durante 48 h el (4-amino-3-cloro-fenil)-acetato de etilo con trifosgeno en presencia de Et₃N en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM: m/e = 257,0 [M+NH₄⁺].

21.3 (3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-fenil)-acetato de etilo

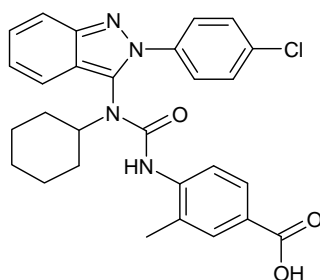
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 2 d la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 11.1) con (3-cloro-4-isocianato-fenil)-acetato de etilo en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (1,4 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma marrón. EM: m/e = 565,3 [M+H⁺].

- 35 21.4 ácido (3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-fenil)-acético

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el (3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-fenil)-acetato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 536,8 [M+H⁺].

Ejemplo 22

ácido 4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-metil-benzoico



45

22.1 4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-metil-benzoato de metilo

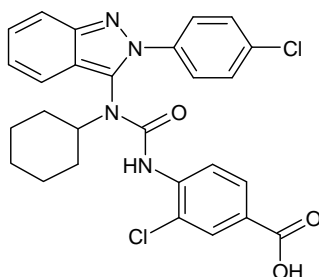
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 2 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 11.1) con 3-metil-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 14.1) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (1,4 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 517,1 [M+H⁺].

22.2 ácido 4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-metil-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-metil-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 503,0 [M+H⁺].

Ejemplo 23

ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico



23.1 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoato de metilo

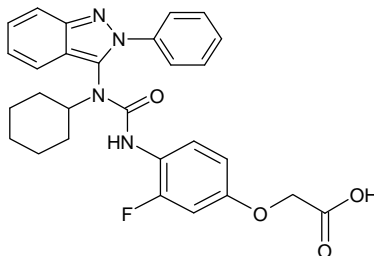
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 2 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 11.1) con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (1,4 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 537,1 [M+H⁺].

23.2 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 521,0 [M-H⁻].

Ejemplo 24

ácido {4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-fluor-fenoxi}-acético



24.1 (3-fluor-4-isocianato-fenoxi)-acetato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9.1 se hace reaccionar a reflujo durante 14 h el clorhidrato del (4-amino-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo (Kori, Masakuni; Miki, Takashi; Nishimoto, Tomoyuki; Tozawa, Ryuichi: Solicitud intern. PCT (2001), WO 2001098282 A1) con trifosgeno en presencia de Et₃N (3,5 eq.) en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 243,1 [M+NH₄⁺].

24.2 {4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-fluor-fenoxi}-acetato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 2 días la ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 1.1) con (3-fluor-4-isocianato-fenoxi)-acetato de metilo en 1,2-dicloroetano en

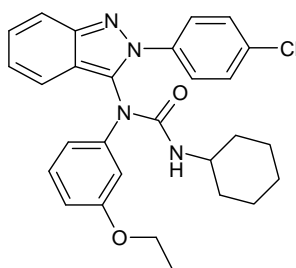
presencia de Et_3N (1,4 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: $m/e = 516,8$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

24.3 ácido {4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-fluor-fenoxi}-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a 60°C durante 1 h el {4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-fluor-fenoxi}-acetato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: $m/e = 501,0$ $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 25

1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea



25.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-(3-etoxi-fenil)-amina

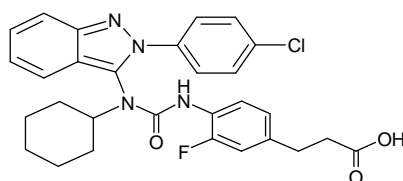
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 4 d el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con 3-etoxi-fenilamina ([621-33-0]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: $m/e = 364,3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25.2 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 d la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-(3-etoxi-fenil)-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et_3N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: $m/e = 489,1$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 26

ácido 3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido]-3-fluor-fenil)-propiónico



26.1 (E)-3-(3-fluor-4-nitro-fenil)-acrilato de tert-butilo

A una suspensión del cloruro de (tert-butoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio (1,6 g, 3,9 mmoles; [35000-37-4]) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade el tert-butóxido potásico (0,44 g, 3,9 mmoles). Se agita durante 15 min y se añade el 3-fluor-4-nitrobenzaldehído (0,60 g, 3,5 mmoles; [160538-51-2]). Pasadas 1,5 h se vierte la suspensión sobre agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash empleando un gradiente de n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto epigrafiado (804 mg, 3,01 mmoles; 86 %) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: $m/e = 194,0$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+]$.

26.2 3-(4-amino-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo

Se hidrogena una solución de (E)-3-(3-fluor-4-nitro-fenil)-acrilato de tert-butilo (804 mg, 3,01 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) con paladio al 10 % sobre carbón con una presión de hidrógeno de 1,5 bares durante 30 min. Se filtra la suspensión, se lava la torta del filtro con acetato de etilo, se concentra el líquido filtrado y se seca con alto vacío, obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente marrón (713 mg, 3 mmoles; 99 %). Este material tiene una pureza suficiente para el paso siguiente. EM: $m/e = 240,0$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

26.3 3-(3-fluor-4-isocianato-fenil)-propionato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9.1 se hace reaccionar a reflujo durante 20 h el 3-(4-amino-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo con trifosgeno en presencia de Et₃N en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM: m/e = 265,1 [M⁺].

26.4 3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo

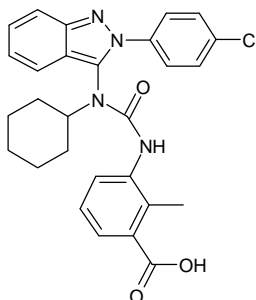
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 9.1) con 3-(3-fluor-4-isocianato-fenil)-propionato de tert-butilo en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM: m/e = 591,3 [M+H⁺].

26.5 ácido 3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-propiónico

En atmósfera de argón se disuelve el 3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo (20 mg, 34 μmoles) en una solución 4 M de HCl en dioxano (190 μl). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 14 h, se vierte sobre agua-hielo/una solución acuosa 1 N de NaOH = 1/1 y se extrae dos veces con TBME. Se acidifica la fase acuosa con HCl 1 N y se extrae dos veces con iPrOAc. Se lavan los extractos con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, CH₂Cl₂/ MeOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 mg, 3,7 μmoles; 12 %) en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 535,3 [M+H⁺].

Ejemplo 27

ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-2-metil-benzoico



27.1 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-2-metil-benzoato de metilo

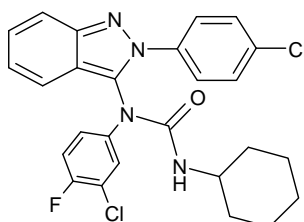
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 9.1) con 3-isocianato-2-metil-benzoato de metilo ([480439-28-9]) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (1,4 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 517,2 [M+H⁺].

27.2 ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-2-metil-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-2-metil-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM: m/e = 503,4 [M+H⁺].

Ejemplo 28

1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea



28.1 (3-cloro-4-fluor-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina

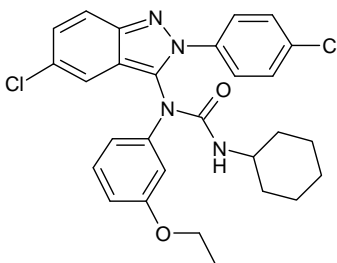
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 3 d el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., *Synthesis* (4), 308-9, 1979) con 3-cloro-4-fluor-fenilamina ([857091-30-6]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales grises. EM: m/e = 372,1 [M+H⁺].

28.2 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 4 d la (3-cloro-4-fluor-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 496,9 [M+H⁺].

15 Ejemplo 29

1-[5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea



29.1 3,5-dicloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol y 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol

En atmósfera de argón se calienta a reflujo durante 8 h una solución de 2-azido-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (29,7 g, 109 mmoles; Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H. *Synthesis* (4), 308-9, 1979) en cloruro de tionilo (213 ml). Se elimina el cloruro de tionilo a presión reducida. Se recoge el residuo en agua-hielo/ una solución acuosa saturada de NaHCO₃ = 1/1 y se extrae dos veces con CH₂Cl₂. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/ una solución acuosa saturada de NaHCO₃ = 1/1, agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cristalización (CH₂Cl₂/ heptano), obteniéndose una mezcla (20,4 g) de 3,5-dicloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (producto secundario) y 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (producto principal), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

3,5-dicloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol: EM: m/e = 296,0 [M⁺].

30 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol: EM: m/e = 262,0 [M⁺].

29.2 [5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-[3-etoxi-fenil]-amina

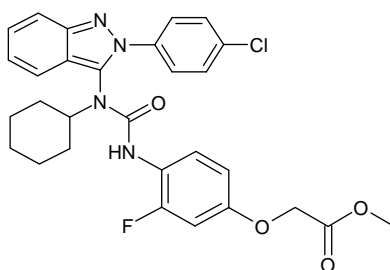
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 4 d una mezcla de 3,5-dicloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol y 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol con 3-etoxi-fenilamina ([621-33-0]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado, después de purificar por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 398,1 [M+H⁺].

29.3 1-[5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 4 días la [5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-[3-etoxi-fenil]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM: m/e = 523,3 [M+H⁺].

45 Ejemplo 30

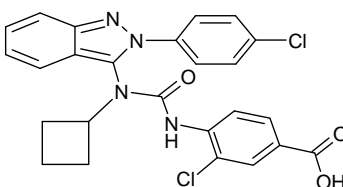
(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 9.1) con (3-fluor-4-isocianato-fenoxi)-acetato de metilo (ejemplo 24.1) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et_3N (2,2 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma marrón. EM: $m/e = 551,3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 31

10 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclobutil-ureido}-benzoico



31.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclobutil-amina

15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 3 días el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con ciclobutilamina ([2516-34-9]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: $m/e = 298,4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

31.2 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclobutil-ureido}-benzoato de metilo

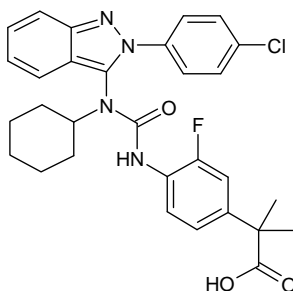
20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclobutil-amina con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et_3N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: $m/e = 509,4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25 31.3 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclobutil-ureido}-benzoico

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclobutil-ureido}-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: $m/e = 495,3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 32

35 ácido 2-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-2-metil-propiónico



32.1 2-(3-fluor-4-isocianato-fenil)-2-metil-propionato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9.1 se hace reaccionar a reflujo durante 16 h el 2-(4-amino-3-fluor-fenil)-2-metil-propionato de metilo (Chung, Jae-Uk; Kim, Su Yeon; Lim, Ju-Ok; Choi, Hyun-Kyung; Kang, Sang-Uk; Yoon, Hae-Seok; Ryu, HyungChul; Kang, Dong Wook; Lee, Jeewoo; Kang, Bomi; Choi, Sun; Toth, Attila; Pearce, Larry V.; Pavlyukovets, Vladimir A.; Lundberg, Daniel J.; Blumberg, Peter M.: Bioorganic & Medicinal Chemistry 15(18), 6043-6053, 2007) con trifosgeno en presencia de Et₃N en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM: m/e = 255,4 [M+NH₄⁺].

32.2 2-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-2-metil-propionato de metilo

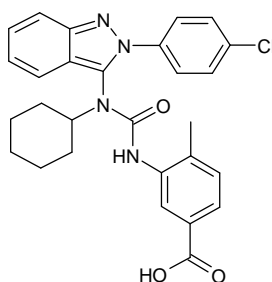
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 9.1) con 2-(3-fluor-4-isocianato-fenil)-2-metil-propionato de metilo en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 563,5 [M+H⁺].

32.3 ácido 2-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-2-metil-propiónico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 2-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-2-metil-propionato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 549,3 [M+H⁺].

Ejemplo 33

ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-4-metil-benzoico



33.1 3-isocianato-4-metil-benzoato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9.1 se hace reaccionar a reflujo durante 16 h el 3-amino-4-metil-benzoato de metilo ([18595-18-1]) con trifosgeno en presencia de Et₃N en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM: m/e = 191 [M⁺].

33.2 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-4-metil-benzoato de metilo

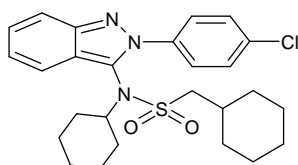
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (ejemplo 9.1) con 3-isocianato-4-metil-benzoato de metilo en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (2,2 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 517,2 [M+H⁺].

33.3 ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-4-metil-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 14 h el 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-4-metil-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 503,3 [M+H⁺].

Ejemplo 34

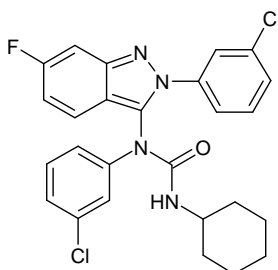
N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-C-diciclohexil-metanosulfonamida



A una suspensión enfriada con hielo de NaH (6 mg, 161 μ moles) en DMF (3 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (50 mg, 153 μ moles; ejemplo 11.1) en DMF (1 ml) durante 10 min. Se agita la suspensión a 0°C durante 1 h. Durante 5 min se añade una solución de cloruro de ciclohexil-metanosulfonilo (33 mg, 168 μ moles; [4352-30-1]) en DMF (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h, se vierte sobre agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/ heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (21 mg, 43 μ moles; 28 %) en forma de espuma incolora. EM: m/e = 486,1 [M+H⁺].

Ejemplo 35

1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea



35.1 (3-cloro-fenil)-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-amina

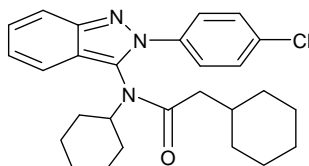
En atmósfera de argón se añade la 3-cloroanilina (12,4 ml, 118 mmoles; [108-42-9]) y Na₂SO₄ (3,36 g, 24 mmoles) a una solución de 4-fluor-2-nitro-benzaldehído (1 g, 6 mmoles; [2923-96-8]) en THF (12 ml). Se agita la suspensión a 50°C durante 16 h. Se separa el Na₂SO₄, se añaden el indio (2,04 g, 18 mmoles) y el yodo (1,2 g, 5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 24 h. Se filtra la mezcla a través de Celite y se vierte el líquido filtrado sobre una solución acuosa 1 M de HCl/iPrOAc = 1/1. Se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cristalización (CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado (672 mg, 1,8 mmoles; 31 %) en forma de polvo blanco. EM: m/e = 372,0 [M+H⁺].

35.2 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 d la (3-cloro-fenil)-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 497,3 [M+H⁺].

Ejemplo 36

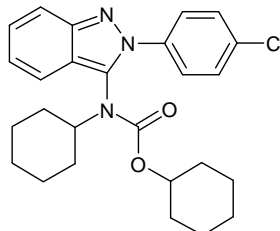
N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida



A una suspensión enfriada con hielo de NaH (13 mg, 340 μ moles) en DMF (5 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (100 mg, 310 μ moles; ejemplo 11.1) en DMF (1 ml) en 10 min. Se agita la suspensión a 0°C durante 1 h. Durante 5 min se añade una solución de cloruro de ciclohexil-acetilo (50 μ l, 340 μ moles; [23860-35-7]) en DMF (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h, se vierte sobre agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (8 mg, 20 μ moles; 6 %) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 450,0 [M+H⁺].

Ejemplo 37

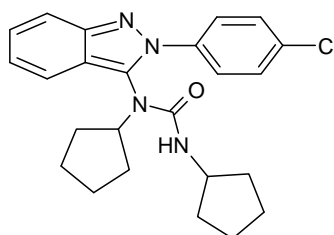
[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-carbamato de ciclohexilo



5 A una suspensión enfriada con hielo de NaH (6 mg, 160 μ moles) en DMF (3 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (50 mg, 153 μ moles; ejemplo 11.1) en DMF (1 ml) durante 10 min. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 1 h. Durante 5 min se añade una solución de cloroformiato de ciclohexilo (33 mg, 203 μ moles; [13248-54-9]) en DMF (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h, se vierte sobre agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/ heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3 mg, 7 μ moles; 3 %) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 452,4 [M+H⁺].

15 Ejemplo 38

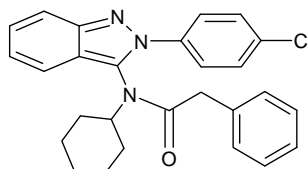
1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclopentil-urea



20 A una suspensión enfriada con hielo de NaH (6 mg, 160 μ moles) en DMF (2,5 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (50 mg, 153 μ moles; ejemplo 11.1) en DMF (1 ml) durante 10 min. Se agita la suspensión a 0°C durante 1 h. Durante 5 min se añade una solución de isocianato-ciclopentano (34 mg, 306 μ moles; [4747-71-1]) en DMF (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre agua-hielo/una solución acuosa 1 N de HCl/salmuera = 1/1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (20 mg, 47 μ moles; 21 %) en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 423,1 [M+H⁺].

30 Ejemplo 39

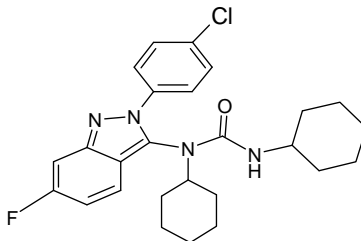
N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-N-ciclohexil-2-fenil-acetamida



35 A una suspensión enfriada con hielo de NaH (13 mg, 320 μ moles) en DMF (3 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina (100 mg, 310 μ moles; ejemplo 11.1) en DMF (1 ml) durante 10 min. Se agita la suspensión a 0°C durante 1 h. Se añade en 5 min una solución de cloruro de fenil-acetilo (40 μ l, 340 μ moles; [103-80-0]) en DMF (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h, se vierte sobre agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/ salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/ heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg, 23 μ moles; 7 %) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 444,1 [M+H⁺].

Ejemplo 40

1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea



5

40.1 2-azido-N-(4-cloro-fenil)-4-fluor-benzamida

En atmósfera de argón se disuelve a temperatura ambiente el ácido 2-azido-4-fluor-benzoico (3,01 g, 17 mmoles; Barral, Karine; Moorhouse, Adam D.; Moses, John E., Organic Letters 9(9), 1809-1811, 2007) en cloruro de tionilo (27,3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1,5 h y se concentra a sequedad a presión reducida, obteniéndose el cloruro de 2-azido-4-fluor-benzoilo en forma de aceite anaranjado. Se disuelve el cloruro de 2-azido-4-fluor-benzoilo en CH₂Cl₂ (23 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Se añade la 4-cloro-fenilamina (2,12 g, 17 mmoles; [106-47-8]) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h. Se añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que el pH se ajusta a 8, se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces más con CH₂Cl₂. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido marrón, que se cristaliza en heptano/CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,08 g, 11 mmoles; 64 %) en forma de cristales blancos mates. EM: m/e = 291,0 [M+H⁺].

20 40.2 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol

Se disuelve la 2-azido-N-(4-cloro-fenil)-4-fluor-benzamida (2,7 g, 1 mmoles) en cloruro de tionilo (18,2 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 14 h y se concentra a sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo en agua-hielo/una solución acuosa saturada de NaHCO₃ = 1/1 y CH₂Cl₂. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa otra vez con CH₂Cl₂. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,47 g, 8,8 mmoles; 95 %) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 280,9 [M+H⁺].

30 40.3 [2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 150°C durante 72 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol con ciclohexilamina ([108-91-8]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 344,5 [M+H⁺].

35

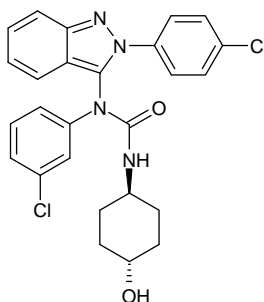
40.4 1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 5 días la [2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 469,4 [M+H⁺].

40

Ejemplo 41

trans-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-urea



45

41.1 trans-3-[4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-urea

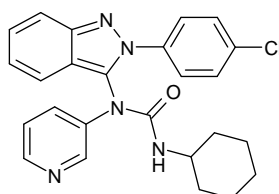
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 6 días la (3-cloro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (ejemplo 19.1) con trans-tert-butil-(4-isocianato-ciclohexiloxi)-dimetil-silano (Dermatakis, Apostolos; Kabat, Marek Michal; Luk, Kin-Chun; Rossman, Pamela Loreen; So, Sung-Sau: Solicitud intern. PCT (2004), WO 2004041822 A1) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 611,2 [M+H⁺].

41.2 trans-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-urea

Se añade ácido fluorhídrico (48 %, 200 µl, 16 µmoles) a una solución de trans-3-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-urea (10 mg, 16 µmoles) en CH₃CN/CH₂Cl₂ = 1/1 (400 µl). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h, se diluye con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 mg, 4 µmoles; 25 %) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 495,5 [M+H⁺].

Ejemplo 42

1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-piridin-3-il-urea



42.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-piridin-3-il-amina

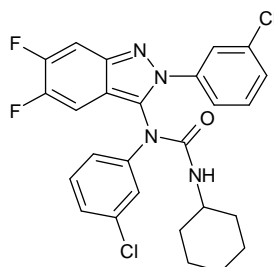
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 4 días el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (Ardakani, Manouchehr; Smalley, Robert K.; Smith, Richard H., Synthesis (4), 308-9, 1979) con 3-aminopiridina ([462-08-8]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 321,1 [M+H⁺].

42.2 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-piridin-3-il-urea

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 días la [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-piridin-3-il-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 446,0 [M+H⁺].

Ejemplo 43

1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea



43.1 (3-cloro-fenil)-[2-(3-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-amina

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 35.1 se hace reaccionar la 3-cloroanilina con 4,5-difluor-2-nitro-benzaldehído (Daubie, Christophe; Legrand, Jean Jacques; Pemberton, Clive: solicitud de patente europea (1993), EP 538 100 A1) en presencia de Na₂SO₄, indio e yodo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 388,0 [M-H⁻].

43.2 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea

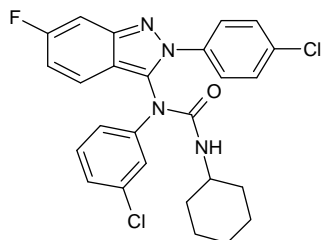
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 3 d la (3-cloro-fenil)-[2-(3-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en 1,2-dicloroetano

en presencia de Et₃N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 515,4 [M+H⁺].

Ejemplo 44

5

1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea



44.1 (3-cloro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-amina

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.1 en un tubo sellado se hace reaccionar a 175°C durante 72 h el 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol (ejemplo 40.2) con 3-cloro-fenilamina ([108-42-9]) en N-metil-2-pirrolidona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros. EM: m/e = 372,1 [M+H⁺].

44.2 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea

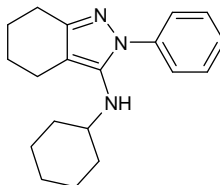
15

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 4 días la (3-cloro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-amina con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]) en 1,2-dicloroetano en presencia de Et₃N (3 eq.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 497,1 [M+H⁺].

20

Ejemplo 45

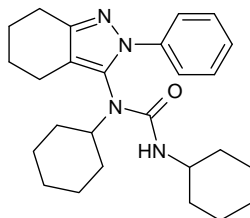
ciclohexil-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-amina



25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.1 se hace reaccionar a reflujo durante 5 h una mezcla de 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilamina (Andrew, Herbert F.; Buckley, Donald, (1963), GB 926327) y ciclohexanona ([108-94-1]) con triacetoxiborhidruro sódico en presencia de ácido acético en CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 296,4 [M+H⁺].

30 Ejemplo 46

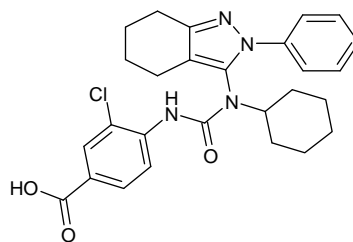
1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-urea



35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar la ciclohexil-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 45) con isocianato de ciclohexilo ([3173-53-3]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 421,3 [M+H⁺].

Ejemplo 47

40 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico



47.1 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de metilo

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2 se hace reaccionar a reflujo durante 120 h la ciclohexil-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-amina (ejemplo 45) con 3-cloro-4-isocianato-benzoato de metilo (ejemplo 9.1) en 1,2-dicloroetano en presencia de trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 507,2 [M+H⁺].

10 47.2 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2.2 se trata a temperatura ambiente durante 1 h el 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF/MeOH = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 493,3 [M+H⁺].

Ejemplo A

20 Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
capa de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la composición de capa de película recién descrita.

25 Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula I	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

30 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula I	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg

ácido acético, cantidad suficiente hasta pH = 5,0
 agua para soluciones inyectables, hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante del agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

5 Ejemplo D

Por métodos convencionales se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes.

Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula I	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

10 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda y su contenido se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

Ejemplo E

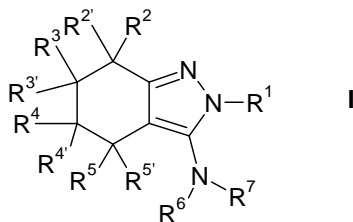
15 De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

compuesto de la fórmula I	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



5 en la que

R¹ es un anillo elegido entre el grupo formado por fenilo, naftilo y heteroarilo, dicho anillo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;

10 R², R³, R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo inferior;

R² y R³ juntos así como R⁴ y R⁵ juntos se reemplazan por un doble enlace, o R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

15 R⁶ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilquilo inferior, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior y ciano,

20 fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano, heterociclilo y

25 heteroarilo sin sustituir o heteroarilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;

R⁷ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

30 -C(O)-NH-R⁸,

-C(O)-R⁹

-S(O)₂-R¹⁰ y

-C(O)-OR¹¹;

R⁸ se elige entre el grupo formado por

35 alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo,

fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

R⁹ se elige entre el grupo formado por

40 alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;

R¹⁰ se elige entre el grupo formado por

50 alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo; y

R¹¹ se elige entre el grupo formado por

55 alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior,

- cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo;
- 5
- o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- 10 en donde el término inferior se utiliza para significar un grupo constituido por uno a siete átomos de carbono.
2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^1 es un anillo fenilo, dicho anillo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano.
- 15
3. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en la que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y halógeno.
4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R^6 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxialquilo inferior, fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano, fenilalquilo inferior, heterociclilo elegido entre tetrahidrofuranilo y piridilo.
- 20
5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R^7 es $-C(O)-NH-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo.
- 25
6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, en la que R^8 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior.
- 30
7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R^7 es $-C(O)-R^9$ y R^9 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo.
- 35
8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7, en la que R^9 es cicloalquilo inferior.
- 40
9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R^7 es $-S(O)_2-R^{10}$ y R^{10} se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, y fenilalquilo inferior, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo.
- 45
10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 9, en la que R^{10} es cicloalquilo inferior.
- 50
11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R^7 es $-C(O)-OR^{11}$ y R^{11} se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo o carboxilalquilo inferior, heterociclilo, fenilo sin sustituir y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, cuyo resto cicloalquilo está sustituido por carboxilo.
- 55
- 60
12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
- 65 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea,

ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 1-ciclohexil-3-(2-fluor-fenil)-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea,
 1-butil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-ciclohexil-3-(2,6-dimetil-fenil)-1-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-urea,
 5 1-bencil-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ácido 3-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 ácido 4-{3-bencil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-urea,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 10 ácido 4-{3-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ureido}-3-cloro-benzoico,
 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-metil-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-fenil-urea,
 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico,
 15 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(2-metoxi-etil)-urea,
 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-fenil-ureido}-benzoato de metilo,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ácido 3-cloro-4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoico,
 ácido (3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-fenil)-acético,
 20 ácido 4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-metil-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-benzoico,
 ácido (4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-ureido]-3-fluor-fenoxi)-acético,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea,
 ácido 3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-propiónico,
 25 ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-2-metil-benzoico,
 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-[5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-(3-etoxi-fenil)-urea,
 (4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo,
 ácido 3-cloro-4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclobutil-ureido}-benzoico,
 30 ácido 2-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-3-fluor-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-ureido}-4-metil-benzoico,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-C-diciclohexil-metanosulfonamida,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 35 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-carbamato de ciclohexilo,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-N-ciclohexil-2-fenil-acetamida,
 1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-1,3-diciclohexil-urea,
 trans-1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-urea,
 40 1-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-1-piridin-3-il-urea,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 1-(3-cloro-fenil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-6-fluor-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-urea,
 ciclohexil-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-amina,
 1,3-diciclohexil-1-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-urea,
 45 ácido 3-cloro-4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-ureido]-benzoico,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

14. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

15. El uso de compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de medicamentos destinados a la prevención o al tratamiento de niveles altos de colesterol LDL, niveles altos de triglicéridos, la dislipidemia, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y el síndrome metabólico.