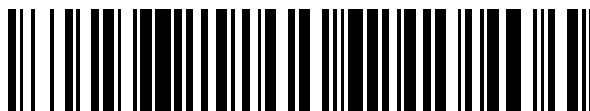


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 593**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 31/416** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009 E 09783005 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2344459**

54 Título: **Indazol 2,3-sustituido o 4,5,6,7-tetrahidro-indazoles como moduladores de FXR contra la diislipidemia y las enfermedades asociadas**

30 Prioridad:

**25.09.2008 EP 08165145**

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

**10.03.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BENSON, GREGORY MARTIN;  
BLEICHER, KONRAD;  
GRETHER, UWE;  
KUHN, BERND;  
RICHTER, HANS y  
TAYLOR, SVEN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 446 593 T3**

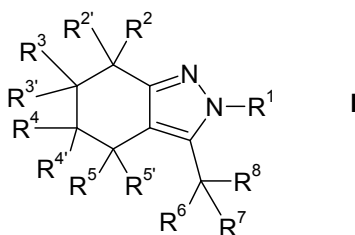
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Indazol 2,3-sustituido o 4,5,6,7-tetrahidro-indazoles como moduladores de FXR contra la diislipidemia y las enfermedades asociadas

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

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



en la que

$R^1$  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;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

$R^2$  y  $R^3$  juntos y también  $R^4$  y  $R^5$  juntos se reemplazan por un doble enlace, o  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno;

$R^6$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, flúor, fluormetilo, difluormetilo y trifluormetilo;

$R^7$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, 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 y ciano, fenilalquilo inferior, en el que el 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, 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, y

heterociclilo; y  
 $R^8$  se elige entre el grupo formado por  $-C(O)-NH-R^9$ ,  $-CR^{11}R^{12}-OR^{10}$ ,  $-O-(CR^{11}R^{12})_n-R^{10}$ ;  $-CR^{11}R^{12}-SR^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SO_2-R^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-NR^{13}-R^{10}$ ;  $-CH=CH-R^{10}$  y  $-(CH_2)_p-R^{10}$ ,  
 en los que

$n$  es el número 0 ó 1,  $p$  es el número 2,

$R^9$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;

$R^{10}$  se elige entre el grupo formado por

alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior, heterociclilo, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, y

fenilalquilo inferior, en el que el 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el

grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;  
 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior,  
 o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcoxicicloalquilo; y  
 R<sup>13</sup> se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior;  
 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde el término inferior se utiliza para designar un grupo constituido por uno a siete átomos de carbono.

La WO2007/140174 cita 5-alkil-4-arylometil-3-fenil-1,2,3-triazoles como agonistas de FXR para la modulación del colesterol y para el tratamiento de diabetes.

La WO2007/052843 cita pirazol-3-carboxamidas 1,5-sustituidas como inhibidores de FXR para uso terapéutico en la disminución de los niveles de colesterol.

Domazon Rene et al. (Journal of Heterocyclic, 1982, 19, 117-121) cita (2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-metilacetato.

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

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.

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.

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 LRH1 [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 homolog-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 C<sub>1-10</sub>" 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 C<sub>1-7</sub>", 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 C<sub>1-7</sub> 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 C<sub>3-7</sub>" 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.

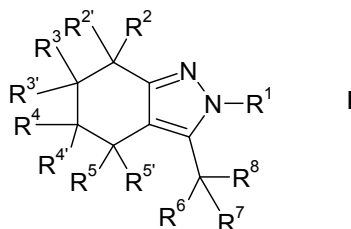
- 5 El término "cicloalquilalquilo inferior" o "(cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquilo C<sub>1-7</sub>" indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.
- 10 El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C<sub>1-7</sub>" 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 C<sub>3-7</sub>" indica un grupo R"-O-, en el que R" es cicloalquilo. Los ejemplos de restos cicloalquiloxi son el ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi. El más preferido es el ciclopropiloxi.
- El término "alcoxícicloalquilo" indica un resto cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, ya definido antes, pero uno de 3 a 7 átomos de carbono se ha reemplazado por un átomo de O. Los ejemplos de restos "alcoxícicloalquilo" son el oxirano, oxe-tano, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Un ejemplo preferido es el oxirano.
- 20 El término "halogenoalquilo inferior" o "halógeno alquilo C<sub>1-7</sub>" 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 trifluorometilo, difluorometilo, trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferidos el trifluorometilo o el 2,2-difluoretilo.
- 25 El término "halogenoalcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C<sub>1-7</sub>" 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 trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluorometoxi.
- 30 El término "carboxilo" indica un grupo -COOH.
- El término "(alcoxi inferior)-carbonilo" o "(alcoxi C<sub>1-7</sub>)-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.
- 35 El término "alcoxicarbonilalquilo inferior" o "(alcoxi C<sub>1-7</sub>)-carbonil-alquilo C<sub>1-7</sub>" 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 C<sub>1-7</sub>)-carbonilo. Un resto alcoxicarbonilalquilo inferior preferido es el -CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>.
- 40 El término "alcoxicarbonilalcoxi inferior" o "(alcoxi C<sub>1-7</sub>)-carbonil-alcoxi C<sub>1-7</sub>" 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 C<sub>1-7</sub>)-carbonilo. Un resto alcoxicarbonilalcoxi inferior preferido es el t-butoxicarbonilmetoxi (-O-CH<sub>2</sub>-COO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).
- 45 El término "carboxialquilo inferior" o "carboxil-alquilo C<sub>1-7</sub>" 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 (-CH<sub>2</sub>-COOH) y carboxiletilo (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), siendo especialmente preferido el carboxilmetilo.
- 50 El término "carboxialcoxi inferior" o "carboxil-alcoxi C<sub>1-7</sub>" 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-CH<sub>2</sub>-COOH).
- 55 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, piridilo, 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.
- 60 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,
- 65

8-oxa-3-aza-biciclo[3,2,1]octilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Los restos heterociclilo preferidos son el tetrahidrofuranilo y el tetrahidropiranilo.

5 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 benciloxicarbonilo.

10 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 trifluoroacético, 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



20 en la que

$R^1$  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;

25  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  con independencia entre sí se eligen 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;

$R^6$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, flúor, fluormetilo, difluormetilo y trifluormetilo;

30  $R^7$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, 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 y ciano,

35 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,

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, y heterociclilo; y

40  $R^8$  se elige entre el grupo formado por  $-C(O)-NH-R^9$ ,  $-CR^{11}R^{12}-OR^{10}$ ,  $-O-(CR^{11}R^{12})_n-R^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SR^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SO_2-R^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-NR^{13}-R^{10}$ ,  $-CH=CH-R^{10}$  y  $-(CH_2)_p-R^{10}$ , en los que

n es el número 0 ó 1, p es el número 2,

45  $R^9$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;

50  $R^{10}$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior, heterociclilo, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxial-

quilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcocicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, alcocicarbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxi carbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior, o

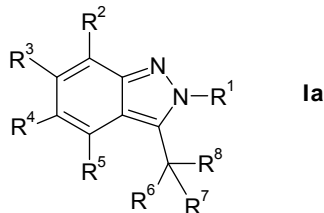
$R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcocicicloalquilo; y  $R^{13}$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior, y en donde el término inferior se utiliza para designar un grupo constituido por uno a siete átomos de carbono, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y en donde el término "inferior" se utiliza para indicar un grupo constituido por uno a siete átomos de carbono.

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.

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.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  con independencia entre sí se eligen 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.

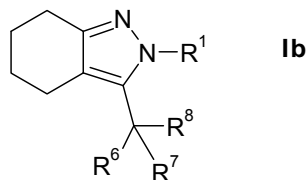
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que  $R^2$  y  $R^3$  juntos así como  $R^4$  y  $R^5$  juntos se reemplazan por un doble enlace, es decir, estos compuestos se ajustan a la fórmula



en la que de  $R^1$  a  $R^8$  tienen los significados definidos anteriormente.

Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula Ia, en la que  $R^2$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^3$  y  $R^4$  son halógeno, con preferencia flúor.

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 los compuestos, en los que además  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno, es decir, los compuestos que se ajustan a la fórmula



en la que  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los significados definidos anteriormente.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que  $R^6$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, flúor, fluormetilo, difluormetilo y trifluormetilo, siendo preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^6$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y flúor, y siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^6$  es hidrógeno o hidroxilo. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^6$  es hidrógeno.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^7$  se elige entre el grupo formado por cicloalquilo, 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 y ciano. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^7$  es cicloalquilo, con preferencia especial ciclohexilo. Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^7$  es fenilo sustituido por alcoxi inferior.

5 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que  $R^8$  se elige entre el grupo formado por  $-C(O)-NH-R^9$ ,  $-CR^{11}R^{12}-OR^{10}$ ,  $-O-(CR^{11}R^{12})_n-R^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SR^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SO_2-R^{10}$  y  $-CR^{11}R^{12}-NR^{13}-R^{10}$ .

10 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^8$  es  $-C(O)-NH-R^9$  y  $R^9$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo.

20 Dentro de este grupo son más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^9$  se elige entre el grupo formado por 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, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, siendo más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^9$  se elige entre el grupo formado por cicloalquilo, cicloalquilo sustituido por hidroxilo y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno y carboxilo y siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^9$  es cicloalquilo, con preferencia especial ciclopentilo o ciclohexilo.

30 Además, son también muy preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^9$  es fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, halogenoalquilo inferior, alquilo inferior, carboxilo, tetrazolilo, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo o (alcoxi inferior)-carbonilo.

35 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención es el formado por aquellos, en los que  $R^8$  es  $-CR^{11}R^{12}-OR^{10}$  o  $-O-(CR^{11}R^{12})_n-R^{10}$  y en los que  $n$  es el número 0 ó 1,

$R^{10}$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior, heterociclilo, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo; y

50  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcoxícicloalquilo.

55 Con preferencia,  $R^{10}$  se elige entre el grupo formado por piridilo sin sustituir, piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo.

60 Con mayor preferencia,  $R^{10}$  es piridilo sustituido por carboxilo o fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo o (alcoxi inferior)-carbonilo.

65 Con preferencia,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son hidrógeno.



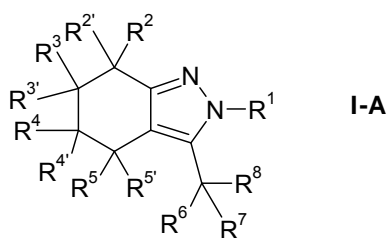
Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención es el formado por aquellos, en los que  $R^8$  se elige entre el grupo formado por  $-CR^{11}R^{12}-SR^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SO_2-R^{10}$  y  $-CR^{11}R^{12}-NR^{13}-R^{10}$  y en los que  $R^{10}$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior, heterociclilo, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior, o

$R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcoxycicloalquilo; y  $R^{13}$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior. Con preferencia,  $R^{13}$  es hidrógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que  $R^8$  es  $-CH=CH-R^{10}$  o  $-(CH_2)_p-R^{10}$ , en el que p es el número 2, y en los que  $R^{10}$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior, heterociclilo, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I que se ajustan a la fórmula



en la que

$R^1$  es un anillo elegido entre 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;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno o 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;

$R^6$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, flúor, fluormetilo, difluormetilo y trifluormetilo;

$R^7$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, 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, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalcoxi 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, 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, y heterociclilo; y
- 5  $R^8$  se elige entre el grupo formado por  $-C(O)-NH-R^9$ ,  $-CR^{11}R^{12}-OR^{10}$  y  $-O-CR^{11}R^{12}-R^{10}$ ; en el que
- $R^9$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo o tetrazolilo;
- 10  $R^{10}$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo o tetrazolilo; y
- 15  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior, o
- $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcoxycicloalquilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la invención se eligen entre el grupo formado por:
- 2, N-diciclohexil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 N-ciclohexil-2-(3-metoxi-fenil)-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 N-ciclohexil-2-fenil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2, N-diciclohexil-acetamida,
- 35 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2, N-diciclohexil-acetamida,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-hidroxi-acetamida,
- 40 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-(2,4-difluor-fenil)-acetamida,
- 45 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-carboxilato de metilo,  
 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-carboxílico,  
 4-[[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoato de metilo,
- 50 ácido 4-[[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoico,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluorometil-benzoato de metilo,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluorometil-benzoico,  
 1-(4-{(S)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-carboxilato de tert-butilo,
- 55 ácido 1-(4-{(R)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 ácido 1-(4-{(S)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2, N-diciclohexil-acetamida,
- 60 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propiónico,  
 ácido 4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoico,  
 ácido 4-[[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,
- 65 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol,

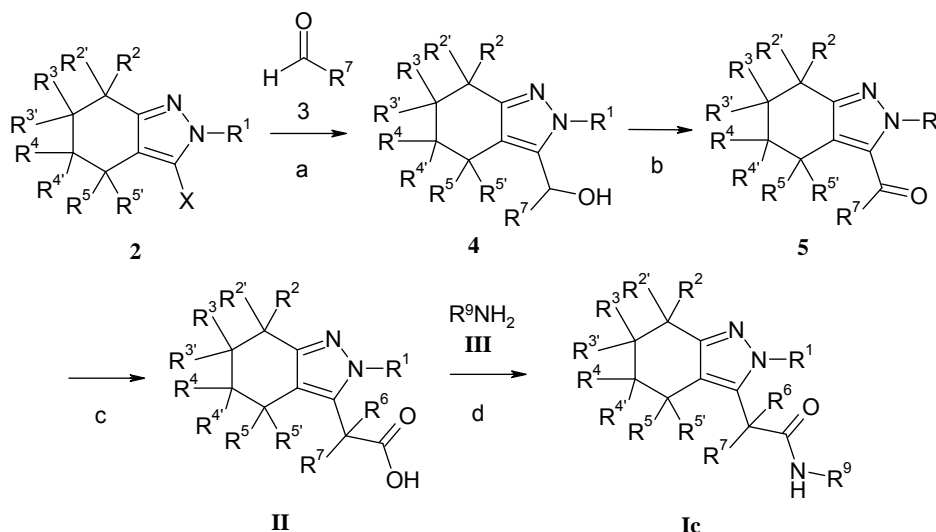
- ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo,  
 ácido 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3-fluor-benzonitrilo,  
 5 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo,  
 10 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-3-fluor-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzonitrilo,  
 15 4-{[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-3-fluor-benzonitrilo,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-2H-indazol,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 20 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol,  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico,  
 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo,  
 25 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 ácido 1-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,  
 30 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-acetilamino}-ciclohexil)-acético,  
 ácido 3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenil)-propiónico,  
 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico,  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico,  
 {2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina,  
 35 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico,  
 ácido 4-{(E)-3-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoico,  
 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-propil]-benzoico,  
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I los elegidos entre el grupo formado por:  
 2,N-diciclohexil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 N-ciclohexil-2-fenil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,  
 45 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-  
 carboxílico,  
 50 ácido 4-{[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluorometil-benzoico,  
 ácido 1-(4-{(S)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopro-  
 panocarboxílico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,  
 55 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propiónico,  
 ácido 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3-fluor-benzonitrilo,  
 60 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 65 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-2H-indazol,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,

2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol,  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico,  
 5 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 ácido 1-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida,  
 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,  
 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-acetilamino)-ciclohexil)-acético,  
 10 ácido 3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenil)-propiónico,  
 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico,  
 {2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico,  
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son incluso más preferidos los compuestos de la fórmula I elegidos entre el grupo formado por:  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 20 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-  
 carboxílico,  
 ácido 1-(4-((S)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino)-3-fluor-fenoxi)-ciclopro-  
 panocarboxílico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 25 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-2H-indazol,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol,  
 30 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Con mayor detalle los compuestos de fórmula I, que constituyen el objeto de este invdento, pueden prepararse como se expone en los esquemas A, B, C y D, con los métodos dados en los ejemplos o con métodos análogos. A menos que se indique de otro modo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se ha descrito antes. Los materiales de partida se encuentran en el comercio, se describen en la literatura o pueden prepararse con métodos bien conocidos en el arte.

Esquema A



Los 2H-indazoles y los 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazoles 2, cuya X corresponde a H, Cl, Br o I, se han descrito en la bibliografía técnica y pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien o por métodos descritos en los esquemas E y F o en la parte experimental. Los 2H-indazoles y los 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazoles 2 pueden convertirse en los alcoholes 4 p.ej. por tratamiento con una base fuerte, por ejemplo el n-butil-litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, con preferencia a una temperatura entre -78°C y 0°C y posterior adición de un aldehído de

la fórmula 3 (paso a). Los aldehídos 3 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien.

5 Los alcoholes 4 pueden oxidarse a cetonas 5 aplicando procedimientos estándar de la bibliografía técnica, p.ej. ácido 2-yodoxibenzoico en una mezcla de tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, con preferencia a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente (paso b).

10 Las cetonas 5 pueden transformarse en ácidos de la fórmula II aplicando p.ej. la siguiente secuencia de reacción: i) reacción de cetonas 5 con cianuro de trimetilsililo con cantidades catalíticamente suficientes de yoduro de cinc (II), formándose los correspondientes trimetilsilaniloxi-acetonitrilos, con preferencia a temperaturas entre temperatura ambiente y 50°C; ii) posterior reducción en el mismo reactor con cloruro de estaño (II) e hidrólisis a ácidos de la fórmula II en una mezcla de disolventes formada por ácido clorhídrico acuoso concentrado y ácido acético, con preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de disolventes empleada (paso c).

15 Los ácidos de la fórmula II, después de la oportuna activación, pueden condensarse con aminas de la fórmula III para formar las amidas de la fórmula Ic (compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>8</sup> equivale a -C(O)-NH-R<sup>9</sup>) aplicando procedimientos estándar de condensación de péptidos, descritos en la bibliografía técnica (paso d). La activación de los ácidos carboxílicos de la fórmula II puede efectuarse aplicando métodos que los expertos conocen perfectamente. Por ejemplo, los ácidos carboxílicos de la fórmula II pueden transformarse en los cloruros de ácidos  
20 carboxílicos disolviendo los ácidos en diclorometano y haciéndolos reaccionar con (ClCO)<sub>2</sub> en DMF a temperatura ambiente o haciéndolos reaccionar con cloruro de tionilo puro a la temperatura de reflujo. Como alternativa, los ácidos carboxílicos de la fórmula II pueden activarse "in situ" y transformarse en los productos finales de la fórmula Ic empleando reactivos de condensación, p.ej. el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-  
25 N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP). Se emplean con preferencia el EDCI, TBTU o BOP. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo la diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina, opcionalmente en presencia de 4-dimetilamino-piridina o HOBT (1-hidroxibenzo-triazol), en disolventes del tipo diclorometano, DMF, DMA o dioxano, a una temperatura entre 0°C y  
30 temperatura ambiente.

Las aminas de la fórmula III son productos comerciales, descritos en la bibliografía técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien. Para introducir los restos R<sup>6</sup> ≠ hidrógeno, los ácidos  
35 carboxílicos de la fórmula II pueden p.ej. i) convertirse en los correspondientes ésteres de ácido carboxílico aplicando métodos estándar de la bibliografía técnica (p.ej. calentando el ácido de la fórmula II con un alcohol primario o secundario, en presencia de un catalizador, por ejemplo el ácido sulfúrico, con preferencia a reflujo); ii) tratar el éster obtenido con una base y un reactivo alquilante aplicando métodos que los expertos ya conocen (p.ej. diisopropilamida de litio como base y un haluro de alquilo como reactivo alquilante, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a temperaturas entre -78°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado). Opcionalmente,  
40 estas alquilaciones pueden efectuarse de manera enantioselectiva o diastereoselectiva empleando alcoholes que contengan un centro quiral para el paso de la esterificación y/o un catalizador quiral para el paso de la alquilación; iii) saponificar el éster para formar los ácidos carboxílicos sustituidos de la fórmula II (p.ej. empleando LiOH, NaOH o KOH acuosos en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado). Los ácidos de la fórmula II, en la que R<sup>6</sup> = F, pueden sintetizarse p.ej. por fluoración directa del correspondiente silil-ceteno-acetal empleando el biciclo-  
45 [2.2.2]octanobis-(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-fluor-1,4-diazonio con arreglo al procedimiento descrito por F. Zhang, J. Z. Song, Tetrahedron Lett. 47, 7641-7644, 2006.

Las amidas de la fórmula Ic pueden contener ésteres de ácidos carboxílicos, que pueden hidrolizarse para formar los  
50 ácidos correspondientes aplicando procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con hidróxido alcalino, p.ej. 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 p.ej. de los ésteres de tert-butilo. Opcionalmente, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Ic 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 disolventes orgánicos del tipo diclorometano, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del  
55 disolvente.

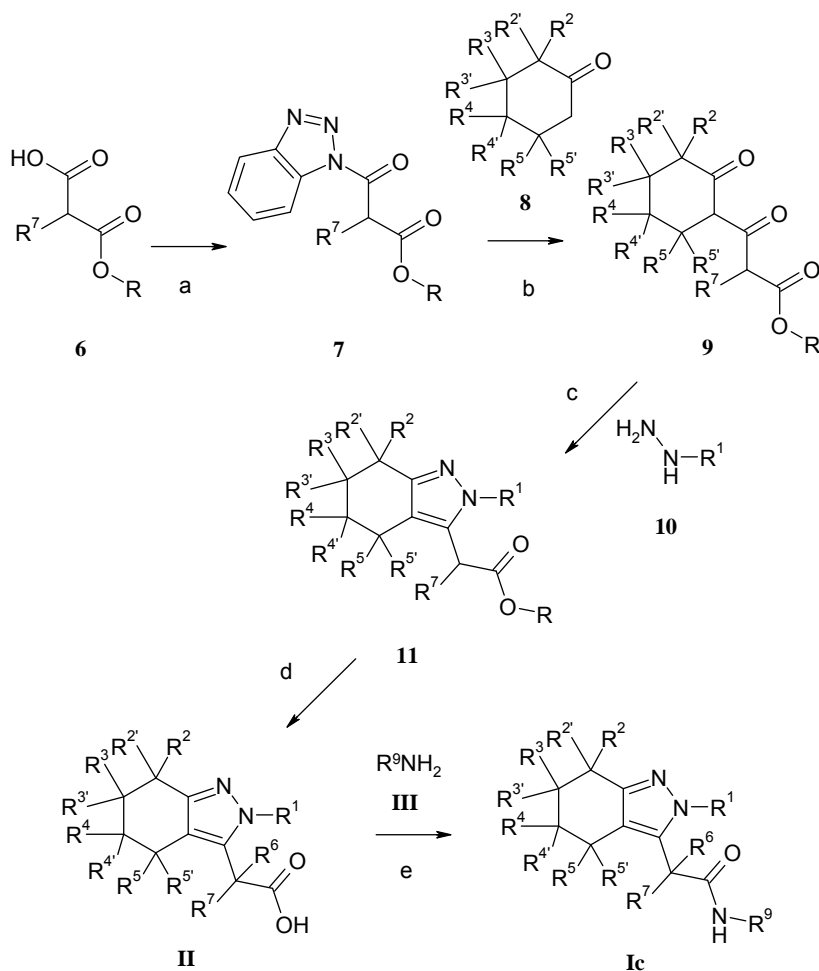
Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas 2, 3 ó III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (PG) (descritos p.ej. en "Protective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

Si uno o más compuestos de las fórmulas de 2 a 5, II o III contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Ic pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos

racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas mediante sales diastereoméricas que se cristalizan p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o separarse en sus antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea en un adsorbente quiral, ya sea con un eluyente quiral.

5

## Esquema B



10 Como alternativa, los 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles de la fórmula Ic pueden obtenerse a partir de monoésteres de ácido malónico sustituidos en posición 2, los compuestos 6 (R p.ej. significa alquilo C<sub>1-7</sub>, ver esquema B). Los derivados de ácido malónico 6 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen perfectamente. Para facilitar la conversión de los derivados de ácido malónico 6 en bis-ceto-ésteres 9 puede transformarse el grupo ácido de los compuestos 6 p.ej. en las benzotriazol-1-il-amidas 7 (paso a). Esta transformación puede efectuarse p.ej. mediante i) el tratamiento de los ácidos 6 con cloruro de tionilo, con preferencia a reflujo, para formar el correspondiente cloruro de ácido (método alternativo: ácido carboxílico 6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (ClCO)<sub>2</sub>, DMF, t.amb.); y ii) la posterior reacción con 1,2,3-benzotriazol en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o similar, con preferencia en un disolvente del tipo diclorometano, a temperaturas entre -20°C y temperatura ambiente. Después pueden convertirse los benzotriazoles 7 en los bis-ceto-ésteres 9 por reacción con una cetona desprotonada (derivada de la cetona 8), con preferencia en un disolvente de tipo tetrahidrofurano o similar (paso b). La desprotonación puede efectuarse empleando una base, por ejemplo la diisopropilamida de litio en un disolvente del tipo tetrahidrofurano o similar, a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente. Las cetonas 8 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen perfectamente. La condensación de las bis-cetonas 9 con hidrazinas (hetero)aromáticas 10 o un sal, p.ej. la sal clorhidrato de hidrazinas (hetero)aromáticas 10 permite obtener los ésteres de 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol 11 (paso c). Con preferencia, estas condensaciones pueden efectuarse en un disolvente de tipo etanol o similares, a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Las hidrazinas (hetero)aromáticas 10 o las correspondientes sales de hidrazina (hetero)aromáticas son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen perfectamente. Los ésteres 11 pueden saponificarse para formar los ácidos de la fórmula II, empleando p.ej. LiOH, NaOH acuosos o KOH en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente apropiado, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado (paso d). Los ácidos de la fórmula II, después de la oportuna

30

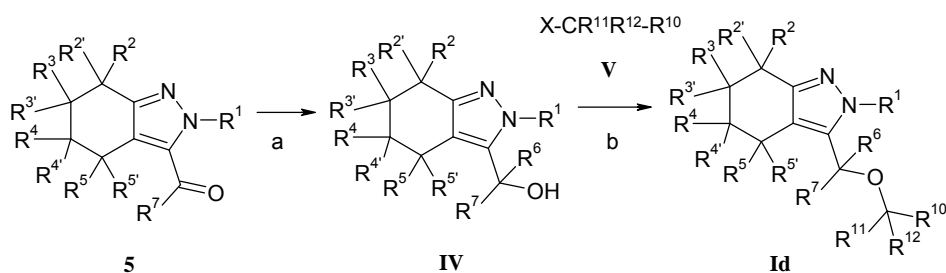
activación, pueden condensarse con aminas de la fórmula III para formar amidas de la fórmula Ic aplicando procedimientos estándar de condensación de péptidos, descritos en la bibliografía técnica (paso e). La activación de los ácidos carboxílicos de la fórmula II puede efectuarse aplicando métodos que los expertos conocen perfectamente (p.ej. cloruros de ácidos carboxílicos: 1. ácido carboxílico,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $(\text{ClCO})_2$ , DMF, t.amb.; o 2. ácido carboxílico, cloruro de tionilo, reflujo). Como alternativa, los ácidos carboxílicos de la fórmula II pueden activarse "in situ" y transformarse en los productos finales de la fórmula Ic empleando reactivos de condensación, p.ej. N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP). Se emplean con preferencia el EDCI, TBTU o BOP. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo la diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina, opcionalmente en presencia de 4-dimetilamino-piridina o HOBT (1-hidroxibenzo-triazol), en disolventes de tipo diclorometano, DMF, DMA o dioxano, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente. Las aminas de la fórmula III son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien.

Las amidas de la fórmula Ic 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 de tipo LiOH o NaOH en una mezcla de disolventes polares del tipo tetrahidrofurano/etanol/agua o por tratamiento con ácido clorhídrico en dioxano, p.ej. en el caso de los ésteres de tert-butilo. Opcionalmente, los 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Ic pueden contener grupos 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 del tipo diclorometano, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas 6, 8, 10 ó III, 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" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2ª ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico, aplicando para ello 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 uno o más compuestos de las fórmulas de 6 a 11, II o III, contienen centros quirales, los 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Ic pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC quiral o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R) o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos, que utilicen un adsorbente quiral o un eluyente quiral.

#### Esquema C



Los éteres de 2H-indazol y de 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol de la fórmula Id (compuestos de la fórmula I, en la que  $\text{R}^8$  es  $-\text{O}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-\text{R}^{10}$ ) pueden obtenerse a partir de las cetonas 5 (esquema C). Las cetonas 5 pueden convertirse en alcoholes de la fórmula IV (en la que  $\text{R}^6 = \text{H}$  igual a los compuestos 4 del esquema A) aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica (paso a). Por tratamiento de las cetonas 5 con un reactivo alquil-litio  $\text{R}^9\text{Li}$  en disolventes de tipo éter o tetrahidrofurano se obtienen los alcoholes terciarios de la fórmula IV (paso a); por tratamiento de las cetonas 5 con hidruro de litio y aluminio en disolventes de tipo tetrahidrofurano o éter de dietilo o con borhidruro sódico en disolventes de tipo etanol o metanol, con preferencia a temperaturas entre -15°C y 40°C, se obtienen los alcoholes de la fórmula IV, en la que  $\text{R}^6 = \text{H}$  (paso a). Los compuestos alcohol de la fórmula IV que contienen un centro quiral pueden separarse opcionalmente en las antípodas ópticamente puras por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. cromatografía HPLC en columna quiral, o por derivatización con un ácido ópticamente puro para formar ésteres, que pueden separarse por cromatografía HPLC convencional y después pueden convertirse de nuevo en alcoholes enantioméricamente puros de la fórmula IV. Como alternativa, la reducción de las cetonas 5 en los alcoholes secundarios correspondientes de la fórmula IV puede efectuarse también de una manera enantioselectiva que permite obtener los (R)- o (S)-alcoholes de la fórmula IV, p.ej. por tratamiento con un complejo

de borano-sulfuro de dimetilo y (S)- o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina ((S)- o (R)-1-metilo,3,3-difenil-tetrahidropirrol(1,2-c)(1,3,2)oxazaborol) como catalizador quiral, en tetrahidrofurano, con preferencia a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente, con arreglo al método de Corey y col. (E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, J. Am. Chem. Soc. 109, 5551-5553, 1987), o por tratamiento con (+)- o (-)-B-clorodisopinocanfeil-borano (DIP-Cl), con arreglo al método de Brown y col. (P.V. Ramachandran, B. Gong, A.V. Teodorovic, H.C. Brown, Tetrahedron: Asymmetry 5, 1061-1074, 1994).

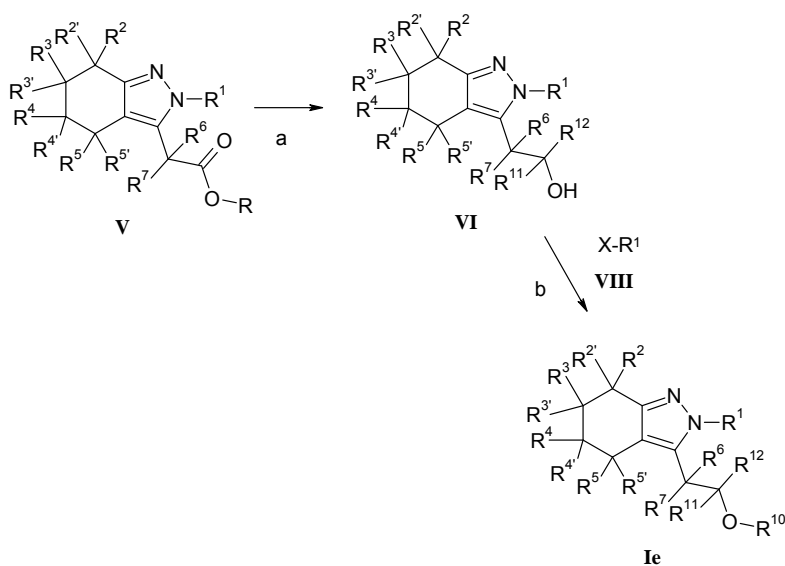
Los alcoholes de la fórmula IV se condensan con compuestos de la fórmula V con arreglo a procedimientos bien conocidos. Si X significa un resto haluro, mesilato o tosilato, los alcoholes de la fórmula IV pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula V en disolventes de tipo N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona o metil-etil-cetona, en presencia de una base débil, por ejemplo carbonato de cesio o de potasio, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 140°C, con preferencia en torno a 50 °C, obteniéndose los compuestos éter de la fórmula Id (paso b).

Los éteres de la fórmula Id pueden contener ésteres de ácidos carboxílicos que pueden hidrolizarse para formar los correspondientes ácidos aplicando procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con un hidróxido alcalino, p.ej. LiOH o NaOH, en una mezcla de disolventes polares de tipo tetrahidrofurano/etanol/agua o por tratamiento con ácido clorhídrico en dioxano p.ej. en el caso de los ésteres de tert-butilo. Opcionalmente, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Id pueden contener también grupos ciano grupos que pueden convertirse en los tetrazoles correspondientes 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 temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

Si uno de los materiales de partida, compuestos de las fórmulas 5 ó V, 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 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.

Si los compuestos de las fórmulas 5, IV ó V contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Id pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quiral, ya sea con eluyente quiral.

#### Esquema D



Los éteres de 2H-indazol y 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol de la fórmula Ie (compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>8</sup> es -CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-OR<sup>10</sup>) pueden obtenerse a partir de los ácidos de la fórmula VI (R = H, compuestos de la fórmula II de los esquemas A y B) o de los ésteres de la fórmula VI (R p.ej. equivale a alquilo C<sub>1-7</sub>, compuestos 11 del esquema B). Los ácidos de la fórmula VI (R = H) pueden convertirse en ésteres (R p.ej. igual a alquilo C<sub>1-7</sub>) aplicando



procedimientos estándar de la bibliografía técnica, p.ej. calentando el ácido de la fórmula VI ( $R = H$ ) con un alcohol primario o secundario, en presencia de un catalizador de tipo ácido sulfúrico, con preferencia a reflujo. Los ácidos de la fórmula VI ( $R = H$ ) pueden transformarse también en alcoholes primarios de la fórmula VII ( $R^{11} = H, R^{12} = H$ ), p.ej. empleando diborano en tetrahidrofurano (paso a). Los ésteres de la fórmula VI ( $R$  significa p.ej. alquilo  $C_{1-7}$ ) pueden reducirse, p.ej. con hidruro de litio y aluminio, en disolventes de tipo éter o tetrahidrofurano, para formar alcoholes de la fórmula VII, en la que  $R^{11} = R^{12} = H$  (paso a). Como alternativa, los sustituyentes  $R^{11}$  y/o  $R^{12}$  diferentes de hidrógeno pueden introducirse en los ácidos de la fórmula VI ( $R = H$ ) mediante i) el tratamiento con  $R^{11}Li$  opcionalmente en presencia de una sal de  $Cu(I)$  en éter o tetrahidrofurano, obteniéndose las alquil-cetonas  $-COR^{11}$ ; ii) la posterior reacción con  $R^{12}Li$  o hidruro de litio y aluminio en éter o tetrahidrofurano (paso a). Los compuestos alcohol de la fórmula VII, que contienen un centro quiral, pueden separarse opcionalmente las antípodas ópticamente puras por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. cromatografía HPLC en columna quiral, o por derivatización con un ácido ópticamente puro para formar ésteres, que pueden separarse por cromatografía HPLC y después pueden convertirse de nuevo en los alcoholes enantioméricamente puros de la fórmula VII. La reducción de las alquil-cetonas  $-COR^{11}$  en los alcoholes secundarios correspondientes de la fórmula VII del esquema D puede llevarse también a cabo de manera enantioselectiva para formar los (R)- o (S)-alcoholes de la fórmula VII, p.ej. por tratamiento con complejo de borano-sulfuro de dimetilo y (S)- o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como catalizador quiral, en tetrahidrofurano, con preferencia a temperaturas entre  $-78^{\circ}C$  y temperatura ambiente, según el método de Corey y col. (E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, J. Am. Chem. Soc. 109, 5551-5553, 1987), o por tratamiento con (+)- o (-)-B-clorodisopinocanfeil-borano (DIP-Cl), según el método de Brown y col. (P.V. Ramachandran, B. Gong, A.V. Teodorovic, H.C. Brown, Tetrahedron: Asymmetry 5, 1061-1074, 1994).

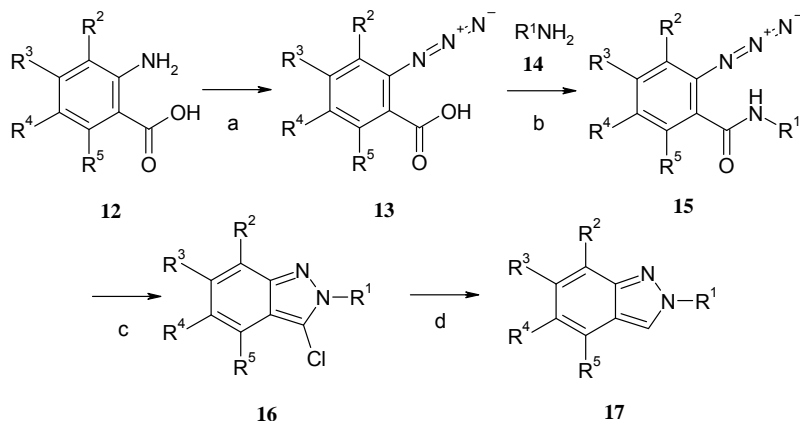
Los alcoholes de la fórmula VII se condensan con compuestos de la fórmula VIII según procedimientos bien conocidos: si X significa un grupo hidroxilo y  $R^{10}$  es un sistema arilo, p.ej. mediante una reacción de Mitsunobu, con trifetilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo, de diisopropilo o de dietilo como reactivos, o bien empleando tributilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida; esta transformación se efectúa con preferencia en un disolvente del tipo tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente (paso b). Como alternativa, si X significa un resto haluro, mesilato o tosilato, los alcoholes de la fórmula VII pueden hacerse reaccionar con compuestos VIII ( $R^{10}$  no es un sistema arilo) en disolventes de tipo N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona o metil-etil-cetona, en presencia de una base débil de tipo carbonato de cesio o potasio, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y  $140^{\circ}C$ , con preferencia en torno a  $50^{\circ}C$ , obteniéndose los compuestos éter le (paso b).

Los éteres de la fórmula le pueden contener grupos éster de ácido carboxílico, que pueden hidrolizarse para formar los correspondientes ácidos aplicando procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con un hidróxido alcalino de tipo  $LiOH$  o  $NaOH$ , en una mezcla de disolventes polares de tipo tetrahidrofurano/etanol/agua o por tratamiento con ácido clorhídrico en dioxano p.ej. en el caso de ésteres de tert-butilo. Opcionalmente, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula le pueden llevar 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 temperaturas entre  $0^{\circ}C$  y el punto de ebullición del disolvente.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas VI o VIII, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, pueden 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.

Si los compuestos de las fórmulas VI, VII y VIII contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula le pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden p.ej. separarse en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quiral, ya sea con eluyente quiral.

## Esquema E

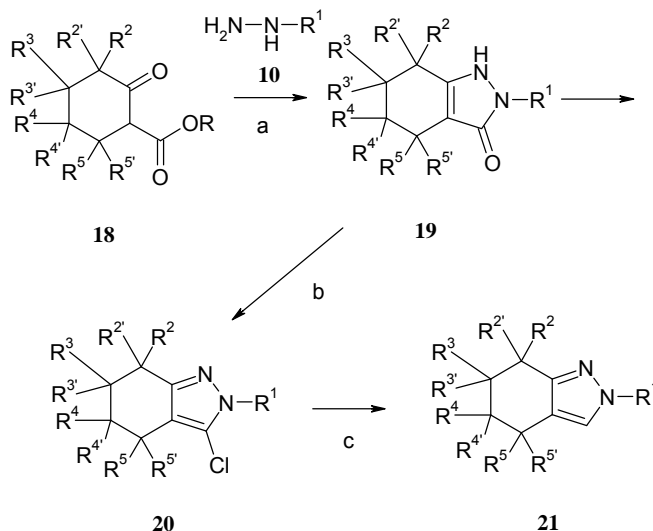


5 Los 2H-indazoles sustituidos en posición 2, compuestos 16 y 17 (correspondiente a los compuestos 2 del esquema A) pueden obtenerse a partir de ácidos 2-amino-benzoico 12 del modo descrito en el esquema E. Los ácidos 2-amino-benzoicos 12 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen perfectamente. La transformación de los aminoácidos 12 en los ácidos 2-azido-benzoicos 13 puede realizarse p.ej. por tratamiento de las aminas 12 con una solución acuosa de azida sódica, con preferencia a temperaturas entre -10°C y temperatura ambiente (paso a). Los ácidos 13 pueden condensarse, después de la oportuna activación, con aminas 14 para formar las amidas 15 aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica (paso b). Las aminas 14 son productos comerciales, o compuestos descritos en la bibliografía técnica, o compuestos que pueden obtenerse por métodos que los expertos conocen bien. Si se activa el ácido 13 en forma de cloruro o de bromuro de ácido carboxílico, o de anhídrido de ácido carboxílico, la reacción puede realizarse en un disolvente de tipo diclorometano, opcionalmente en presencia de una base de tipo trietilamina, etil-diisopropil-amina o N-etilmorfolina, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente. Los cloruros de ácidos carboxílicos pueden obtenerse por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien (p.ej. 1. ácido carboxílico, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (ClCO)<sub>2</sub>, DMF, temperatura ambiente; o 2. ácido carboxílico, cloruro de tionilo, reflujo). Como alternativa, los ácidos carboxílicos 13 pueden activarse "in situ" y transformarse en las amidas 15 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 de tipo etil-diisopropil-amina, trietilamina, 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 temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente. Las 2-azido-amidas 15 pueden ciclarse para formar los 3-cloro-2H-indazoles 16 sustituidos en posición 2 por ebullición en cloruro de tionilo (paso c). Por tratamiento de los 3-cloro-2H-indazoles 16 con cinc en polvo en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético, con preferencia a la temperatura de reflujo del ácido empleado, se obtienen los 2H-indazoles 17 sustituidos en posición 2 (paso d).

30 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas 12 ó 14, 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 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.

35 Si los compuestos 12 ó 14 contienen centros quirales, los 2H-indazoles 16 y 17 sustituidos en la posición 2 pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antipodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quiral, ya sea con eluyente quiral.

## Esquema F



Los 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles 20 y 21 sustituidos en posición 2 (correspondientes a los compuestos 2 del esquema A) pueden obtenerse a partir de ésteres del ácido ciclohexanona-2-carboxílico 18 (R es p.ej. alquilo C<sub>1-7</sub>) del modo descrito en el esquema F. Los ésteres del ácido ciclohexanona-2-carboxílico 18 son productos comerciales, o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen perfectamente. Las condensación de los cetoésteres 18 con hidrazinas (hetero)aromáticas 10 o una sal, p.ej. la sal clorhidrato de hidrazinas (hetero)aromáticas 10, permite obtener las 1,2,4,5,6,7-hexahidroindazol-3-onas 19 sustituidas en posición 2 (paso a). Con preferencia, estas condensaciones se efectúan en un disolvente de tipo tolueno y similares, a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Las hidrazinas (hetero)aromáticas 10 o las correspondientes sales de hidrazina (hetero)aromática son productos comerciales, o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse por métodos que los expertos conocen perfectamente. Las 1,2,4,5,6,7-hexahidroindazol-3-onas 19 pueden convertirse en los 3-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles 20 sustituidos en posición 2 p.ej. por tratamiento con oxiclورو de fósforo en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetil-anilina, con preferencia a reflujo (paso b). La transformación de los 3-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles 20 en los 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles 21 sustituidos en posición 2 puede realizarse p.ej. empleando hidrógeno gas en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo paladio sobre carbón (paso c).

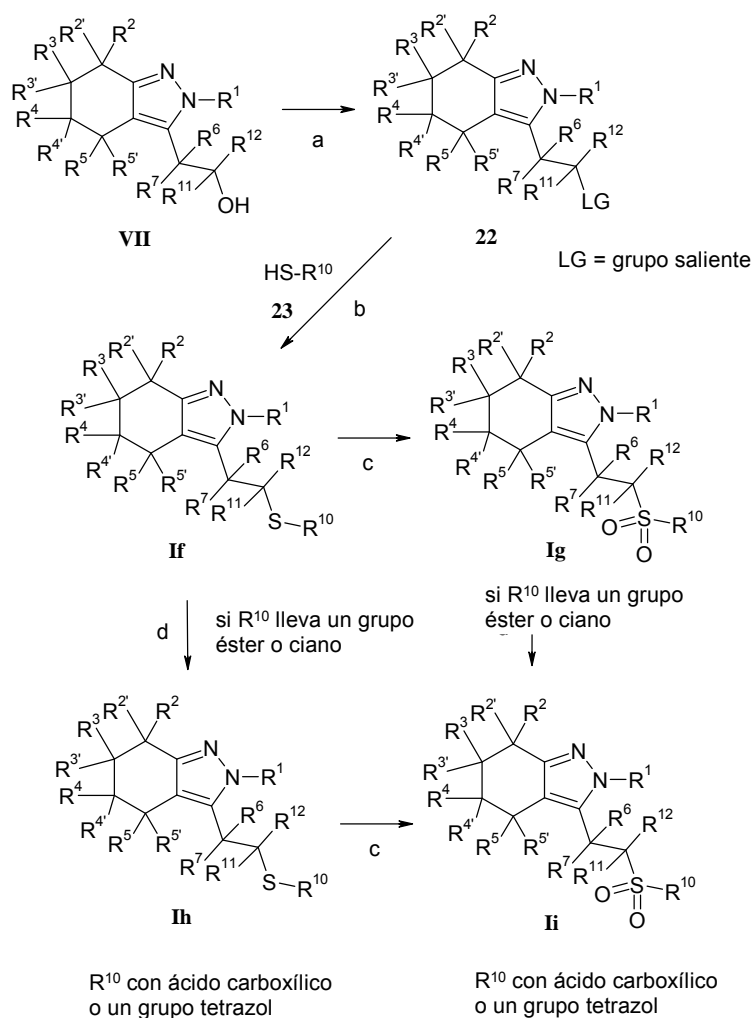
Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas 18 ó 10, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces pueden introducirse grupos protectores apropiados (PG) (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2<sup>a</sup> 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 18, 10 ó 19 contienen centros quirales, los 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazoles 20 y 21 sustituidos en posición 2 pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quiral, ya sea con eluyente quiral.

Los compuestos de las estructurales generales de If a li pueden obtenerse según el esquema G a partir de compuestos intermedios de tipo 22. Los compuestos intermedios 22 pueden obtenerse, en el caso de que LG signifique un resto -OSO<sub>2</sub>alquilo, -OSO<sub>2</sub>fluoralquilo o -OSO<sub>2</sub>arilo, por tratamiento del alcohol VII (esquema D), p.ej. con un cloruro o anhídrido de ácido alquil-, fluoralquil- o arilsulfónico, en un disolvente apropiado p.ej. diclorometano y empleando una base apropiada, p.ej. la base de Hünig o piridina (paso a). Por reacción de los compuestos intermedios 22, p.ej. con alquil- o aril-tioles opcionalmente sustituidos 23 con una base apropiada, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente apropiado, p.ej. N,N-dimetilformamida, se obtienen los compuestos If (paso b). Los compuestos If pueden convertirse en los compuestos Ig por oxidación del átomo de azufre con un agente oxidante, p.ej. el ácido 3-cloroperoxibenzoico, en un disolvente apropiado p.ej. diclorometano (paso c). En el caso de que los compuestos If y Ig lleven un grupo éster de ácido carboxílico, este podrá eliminarse por métodos bien conocidos de la técnica y descritos por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2<sup>a</sup> ed., 1991, Wiley N.Y.), formándose los ácidos carboxílicos correspondientes. Por ejemplo, un éster bencilico puede

- 5 eliminarse por hidrogenación empleando un catalizador apropiado, p.ej. paladio sobre carbón, en un disolvente apropiado, p.ej. metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o mezclas de dichos disolventes. Un éster de alquilo, p.ej. un éster de metilo o de etilo puede eliminarse en medio básico (p.ej. con hidróxido de litio o sodio, en disolventes polares, p.ej. metanol, agua o tetrahidrofurano, o mezclas de dichos disolventes). Un éster de tert-butilo puede eliminarse por ejemplo en medio ácido (p.ej. empleando el ácido trifluoroacético, opcionalmente en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano y opcionalmente empleando un neutralizado nucleófilo, p.ej. el 1,3-dimetoxibenceno o el tioanisol, o empleando ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano, o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol del tipo isopropanol). Un éster de alilo puede eliminarse por ejemplo mediante una reacción catalizada con un metal de transición empleando, p.ej. tetrakis(trifenilfenil)paladio como catalizador junto con pirrolidina o morfolina, en tetrahidrofurano como disolvente.
- 10

## Esquema G



- 15 Opcionalmente, los compuestos If y Ig pueden llevar también grupos ciano, que pueden hidrolizarse para formar ácidos carboxílicos en medio básico (p.ej. con hidróxido sódico o de litio acuosos) o en medio ácido (p.ej. ácido clorhídrico o sulfúrico), o pueden convertirse en los tetrazoles correspondientes aplicando procedimientos estándar p.ej. por tratamiento con azida sódica en presencia de un ácido de Lewis o cloruro amónico en agua o en disolventes orgánicos del tipo diclorometano o N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, formándose los compuestos Ih y Ii (paso d).
- 20

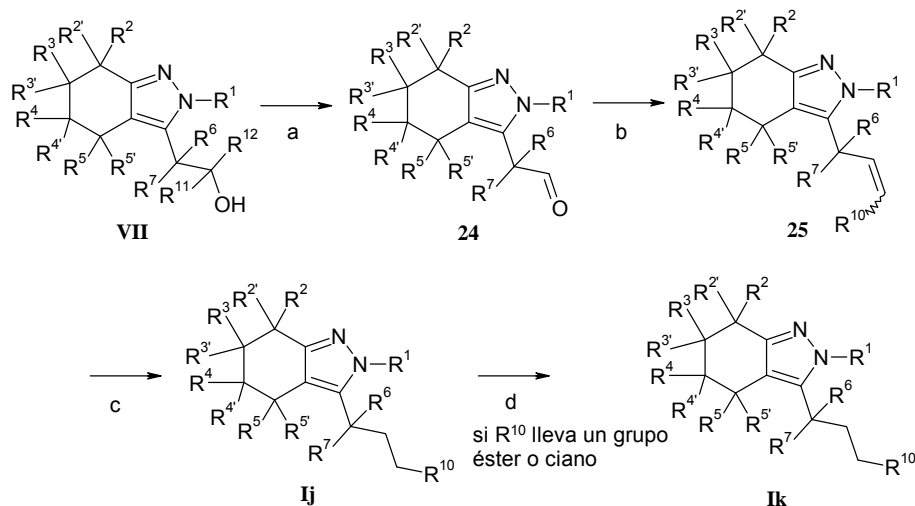
Como alternativa, los compuestos de la fórmula Ii pueden sintetizarse por oxidación de los compuestos Ih (paso c) aplicando los métodos antes descritos.

- 25 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas VII ó 23, 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 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.

Si los compuestos de las fórmulas VII y 23 contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de las fórmulas If, Ig, Ih y Ii pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quirale, ya sea con eluyente quirale.

#### Esquema H



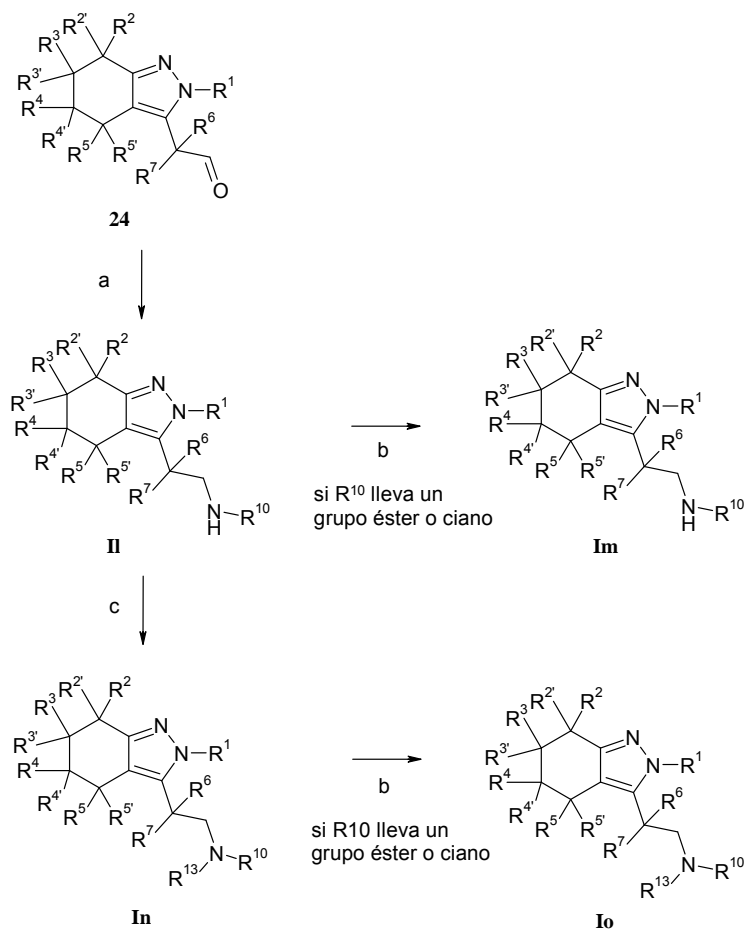
Los compuestos de las estructuras generales Ij e Ik, en las que  $R^{11} = R^{12} = \text{H}$ , pueden obtenerse con arreglo al esquema H. Los aldehídos 24 pueden sintetizarse por oxidación de los compuestos intermedios VII (paso a). Los expertos ya conocen las reacciones de este tipo, que se emplean con frecuencia y se han descrito en la bibliografía técnica (p.ej. "March's Advanced Organic Chemistry" de M.B. Smith y J. March, 7ª ed., 2007, Wiley & Sons, N.Y.). Por ejemplo, el compuesto intermedio VII puede oxidarse p.ej. con 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3(1H)-ona en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano o cloroformo. Los compuestos intermedios 25 son accesibles, p.ej. por una reacción de Wittig, que los expertos en química orgánica conocen bien. Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto intermedio 24 con un cloruro o bromuro de bencil-trifenil-fosfonio opcionalmente sustituido (que es un producto comercial o un compuesto que puede sintetizarse por métodos ya conocidos de la técnica), en presencia de una base idónea y un disolvente p.ej. tert-butolato potásico, butil-litio o hidruro sódico, p.ej. en tetrahidrofurano (paso b). En función de las condiciones de reacción, los compuestos intermedios 25 pueden existir en forma de isómero cis, trans o mezcla de isómeros cis/trans. Los compuestos intermedios 25 pueden transformarse en los compuestos Ij, p.ej. por hidrogenación catalítica empleando como catalizador un metal de transición, p.ej. paladio o platino sobre carbón, en un disolvente apropiado, p.ej. acetato de etilo, metanol o etanol o mezclas de dichos disolventes (paso c).

Opcionalmente, los compuestos Ij pueden contener grupos éster o ciano que pueden convertirse en los ácidos carboxílicos y grupos tetrazol correspondientes, respectivamente, aplicando las condiciones antes descritas, para obtener los compuestos Ii (paso d).

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas VII o el cloruro o bromuro de bencil-trifenil-fosfonio sustituido, 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 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.

Si los compuestos de la fórmula VII y los cloruros o bromuros de bencil-trifenil-fosfonio sustituidos contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de las fórmulas Ij e Ik pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quirale, ya sea con eluyente quirale.

## Esquema I



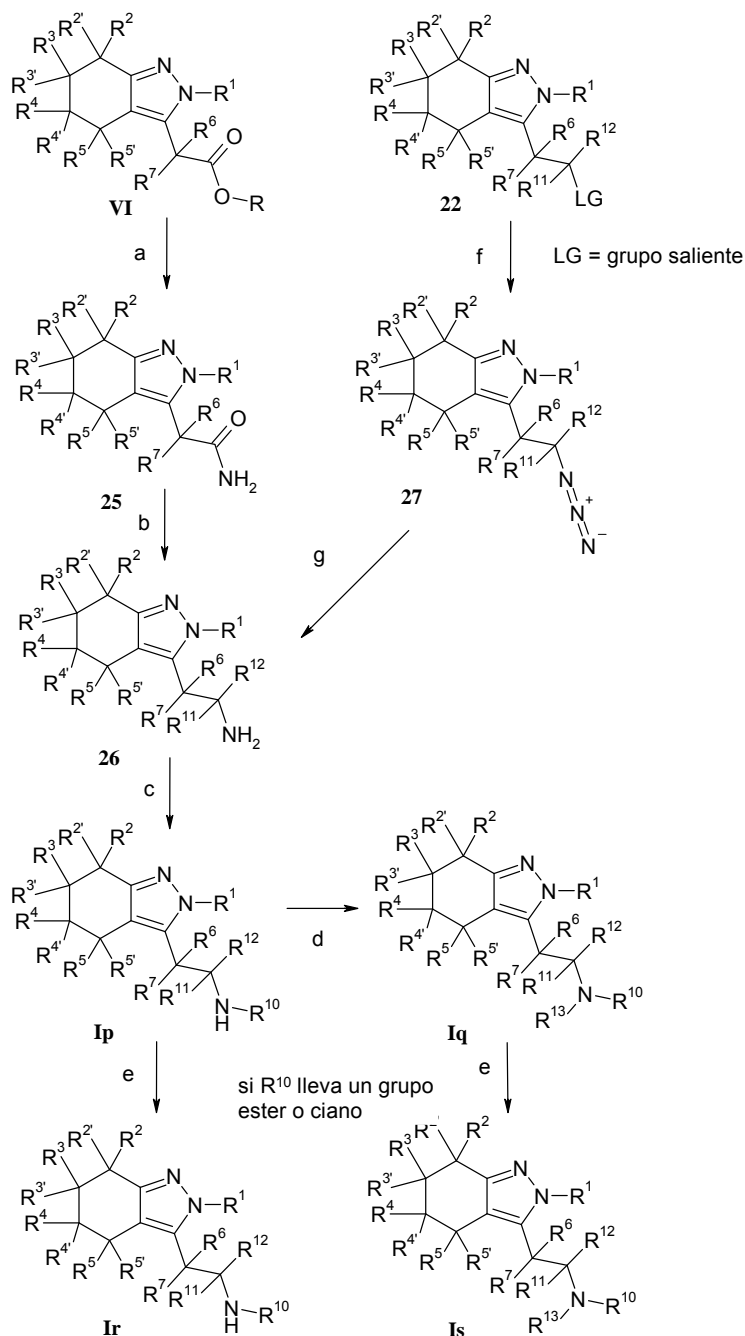
5 Los compuestos de las fórmulas generales II - Io, en las que R<sup>11</sup> = R<sup>12</sup> = H, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema I. Los compuestos intermedios 24 (obtenidos del modo descrito en el esquema H) se hacen reaccionar con una alquilamina o una arilamina opcionalmente sustituida, en presencia de un agente reductor, p.ej. cianoborhidruro, triacetoxiborhidruro sódico o dicloruro de di-n-butil-estaño, con trifenilsilano, en un disolvente apropiado, p.ej. tetrahidrofurano para obtener los compuestos II (paso a). En aquellos casos, en los que los compuestos II contienen grupos éster o ciano, estos pueden convertirse en los correspondientes grupos ácido carboxílico y tetrazol (paso b), respectivamente, aplicando las condiciones antes descritas. Los compuestos In pueden obtenerse por alquilación de los compuestos II, por ejemplo con R<sup>13</sup>LG (LG significa un grupo saliente p.ej. cloro, bromo, OSO<sub>2</sub>alquilo, OSO<sub>2</sub>fluoralquilo o OSO<sub>2</sub>arilo, R<sup>13</sup> tiene el significado definido antes), en disolventes apropiados, p.ej. N,N'-dimetilformamida y empleando una base adecuada, p.ej. carbonato de cesio o hidruro sódico. Como alternativa, los compuestos In pueden sintetizarse a partir de los compuestos II por aminación reductora empleando aldehídos de tipo R<sup>13</sup>CHO y aplicando las condiciones antes descritas. Si los compuestos II e In llevan un grupo éster o ciano, entonces podrán convertirse en los correspondientes grupos ácido carboxílico y tetrazol, respectivamente, aplicando las condiciones antes descritas.

20 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas 24, la alquil-amina o la arilamina opcionalmente sustituida o R<sup>13</sup>LG, 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 apropiados (PG) (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2<sup>a</sup> 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.

25 Si los compuestos de las fórmulas 24, la alquil-amina o la arilamina opcionalmente sustituida y R<sup>13</sup>LG contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula II, Im, In y Io pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quiral, ya sea con eluyente quiral.

30

Esquema J



5 Como alternativa, los compuestos Ip – Is pueden obtenerse con arreglo al esquema J. Los ácidos carboxílicos VI (R = H, ver esquema D) pueden transformarse en los compuestos intermedios 25, p.ej. tratando el grupo ácido del VI con un agente activador, p.ej. N-hidroxibenzotriazol monohidratado, opcionalmente junto con el clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, en presencia de una base, p.ej. etil-diisopropilamina, en un disolvente apropiado, p.ej. N,N-dimetilformamida, y una fuente de amonio, p.ej. el cloruro amónico (paso a). El grupo amida de los compuestos intermedios 25 puede convertirse en la correspondiente amina, p.ej. tratándolo con un agente reductor, p.ej. hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado p.ej. tetrahidrofurano, obteniéndose el compuesto intermedio 26, en el que R<sup>11</sup> = R<sup>12</sup> = H (paso b). Los compuestos intermedios 26, en los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados definidos antes, pueden obtenerse como alternativa a partir de los compuestos intermedios 22 (obtenidos del modo descrito en el esquema G) convirtiéndolos en la azida (compuesto intermedio 27, paso f), p.ej. por reacción con azida sódica en un disolvente apropiado p.ej. N,N-dimetilformamida y reducción de la azida en amina (paso g), p.ej. por hidrogenación catalítica aplicando los métodos antes descritos. Los compuestos intermedios 26 pueden transformarse en los compuestos de la fórmula Ip por alquilación o aminación reductora con arreglo a los métodos antes descritos (paso c). Los compuestos Ip pueden convertirse además en compuestos Iq

10

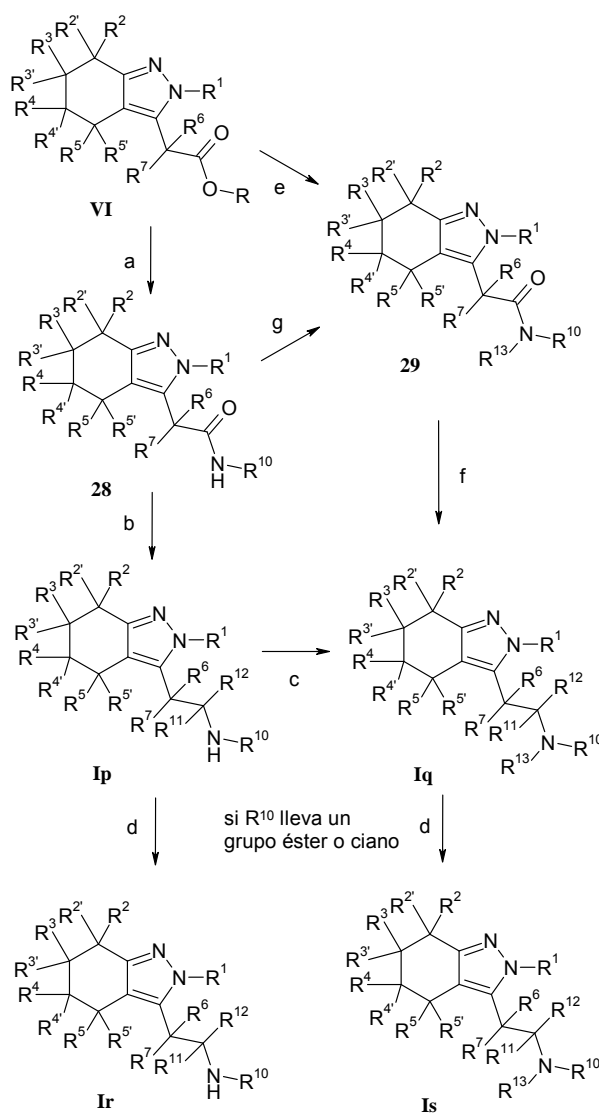
15

por alquilación o aminación reductora aplicando los métodos antes descritos (paso d). En el caso de que los compuestos Ip y Iq contengan grupos éster o ciano, podrán convertirse en los correspondientes grupos ácido carboxílico y tetrazol, respectivamente, aplicando las condiciones antes descritas, para formar los compuestos Ir e Is (paso e), en los que R<sup>10</sup> significa un grupo ácido carboxílico o tetrazol.

5 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de las fórmulas VI, 22 o los reactivos alquilantes, 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 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.

15 Si los compuestos de las fórmulas VI, 22 o los reactivos alquilantes contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de la fórmula Ip, Iq, Ir e Is pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quiral, ya sea con eluyente quiral.

### Esquema K



25 Los compuestos Ip – Is pueden obtenerse también con arreglo al esquema K si los sustituyentes de R<sup>1</sup> a R<sup>13</sup> son estables en las condiciones de reducción aplicadas en los pasos b y f. La condensación amídica de los compuestos intermedios VI (R = H) con aminas opcionalmente sustituidas R<sup>10</sup>NH<sub>2</sub> o R<sup>10</sup>R<sup>13</sup>NH (que son productos comerciales o



compuestos obtenibles por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica) permite obtener los compuestos 28 (paso a) o 29 (paso e). Las condensaciones amídicas de este tipo se han descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía técnica (p.ej. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede efectuarse empleado reactivos de condensación p.ej. N,N-carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) o tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio (TBTU) en un disolvente apropiado, p.ej. N,N-dimetilformamida (DMF) o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (p.ej. trietilamina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina). Como alternativa, los compuestos intermedios 28 y 29 pueden obtenerse convirtiendo los compuestos intermedios VI (R = H) en los correspondientes cloruros de ácido por tratamiento, p.ej. con cloruro de tionilo, opcionalmente en un disolvente, p.ej. diclorometano y reacción del cloruro de ácido con cicloalquil/(hetero)aril-aminas opcionalmente sustituidas, en un disolvente apropiado p.ej. diclorometano y una base, p.ej. trietilamina, piridina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina. Los compuestos intermedios 29 pueden obtenerse también por alquilación de los compuestos intermedios 28 (paso g) por métodos antes descritos. La conversión de los compuestos intermedios 28 en los compuestos Ip, en los que  $R^{11} = R^{12} = H$  (paso b), y de compuestos intermedios 29 en compuestos Iq, en los que  $R^{11} = R^{12} = H$  (paso f), puede llevarse a cabo por ejemplo tratando los compuestos intermedios 28 ó 29 con un agente reductor apropiado, p.ej. hidruro de litio y aluminio, hidruro de di-isobutilaluminio o un complejo de borano-sulfuro de dimetilo o tetrahidrofurano, en un disolvente apropiado, p.ej. éter de dietilo, éter de metilo y tert-butilo o tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente. La conversión de los compuestos Ip en los Iq (paso c) y de los compuestos Ip e Iq en los compuestos Ir e Is, respectivamente, en los que  $R^{10}$  significa un grupo ácido carboxílico o tetrazol (paso d), puede llevarse a cabo con arreglo a los métodos antes descritos.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de la fórmula VI, aminas  $R^{10}NH_2$  o  $R^{10}R^{13}NH$ , contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, pueden 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.

Si los compuestos de la fórmula VI, las aminas  $R^{10}NH_2$  o  $R^{10}R^{13}NH$ , contienen centros quirales, los indazoles o 4,5,6,7-tetrahidroindazoles de las fórmulas Ip, Iq, Ir e Is pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas por cristalización de las sales diastereoméricas, p.ej. con aminas ópticamente puras (p.ej. (R)- o (S)-1-fenil-etilamina, (R)- o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina) o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, ya sea con adsorbente quirale, ya sea con eluyente quirale.

Si se desea o si fuera necesario, los grupos funcionales presentes en el compuesto de la fórmula I (por ejemplo los grupos  $-CO_2$ alquilo, amino, grupos ciano y demás) pueden derivatizarse para formar otros grupos funcionales empleando procedimientos estándar que los expertos conocen bien (p.ej. la reducción del  $-CO_2$ alquilo a  $-CH_2OH$  con  $LiAlH_4$ , la hidrólisis de  $-CO_2$ alquilo a  $-CO_2H$  y posterior conversión opcional en una amida, la acilación de los grupos amino).

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.

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 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 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 ya definido antes y un vehículo y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptables.

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 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.

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 esqualeno (p.ej. terbinafina); agentes que aumentan el HDL en plasma (p.ej. inhibidores de CETP, p.ej. anacetrapib, R1658); gamma-agonistas de receptor 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 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 imidazolininas (p.ej. midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano, fluparoxano), tiazolidinadionas (p.ej. clorhidrato de pioglitazona, maleato de 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/Biorexis) y CJC-1134-PC (exendina-4:PC-DAC™ y péptidos insulínotropicos dependientes de glucosa (GIP)); agonistas de amilina (p.ej. pramlintida, AC-137); secretagogos de insulina (p.ej. linoglririda, 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 secretago 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  $\beta$ 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  $\alpha$ -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<sub>2C</sub> (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).

5 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.

10 Los vectores de expresión en bacterias y mamíferos se construyen para producir la glutatona-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.

15 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.).

Ensayo de fijación de radioligando

20 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 MgCl<sub>2</sub>. 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 µg de esferillas de SPA con glutatona-silicato de itrio (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 µl, 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 x 10<sup>-9</sup> M y 2,5 x 10<sup>-5</sup> M.

Ensayos de gen informante transcripcional de luciferasa

35 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 O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>. Se siembran las células en placas de 6 hoyos en una densidad de 10<sup>5</sup> 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<sup>4</sup> células/hoyo. Después de 24 horas de dejar que las células se fijen, se quita el medio y se reemplaza por 100 µl 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 µl del líquido sobrenadante y entonces se añaden 50 µl 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<sub>50</sub> se calculan empleando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd., GB).

50 Los compuestos de la fórmula I tienen actividad por lo menos en uno de los ensayos anteriores (EC<sub>50</sub> o IC<sub>50</sub>), comprendida con preferencia entre 0,5 nM y 10 µM, 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<sub>50</sub> en el ensayo de fijación recién descritos:

Ejemplo	IC <sub>50</sub> [µM]
1	1,92
2	9,17
3	7,44
4	1,39
5	2,05
6	0,155
7	0,80
8	1,06

Ejemplo	IC <sub>50</sub> [μM]
9	4,86
11	1,3
12	7,3
13	4,9
14	2,83
16	0,223
17	7,54
18	0,36
20	0,33
22	2,06
23	0,021
24	0,68
26	0,57
27	0,245
28	0,51
29	0,026
31	0,10
32	1,7
34	2,13
35	0,87
36	0,40
37	3,48
38	0,109
40	0,36
41	7,13
42	0,014
43	0,029
44	5,62
47	0,002
49	0,004
50	0,058
52	0,004
53	0,73
55	0,042
56	0,17
57	0,045
58	0,053
59	3,04
61	0,13
62	0,08
63	0,2
64	0,25
65	0,004

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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 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.

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.

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.

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

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.

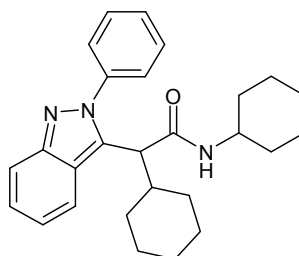
## Ejemplos

### Abreviaturas

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = diclorometano, d = día, DCM = diclorometano, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMAP = 4-(dimetilamino)piridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, ee = exceso enantiomérico, Et<sub>3</sub>N = trietilamina, EtOAc = acetato de etilo, h = hora, HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HCl = ácido clorhídrico, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, iPrOAc = acetato de isopropilo, LDA = diisopropilamida de litio, LiHMDS = hexametildisilazida de litio, MeOH = metanol, min = minutos, NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato sódico, NaOH = hidróxido sódico, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = sulfato sódico, quant. = rendimiento cuantitativo, rt = t.amb. = temperatura ambiente, TBME = éter de metilo y tert-butilo, THF = tetrahidrofurano, TLC = cromatografía de capa fina.

### Ejemplo 1

2,N-diciclohexil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida



#### 1.1 Ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina

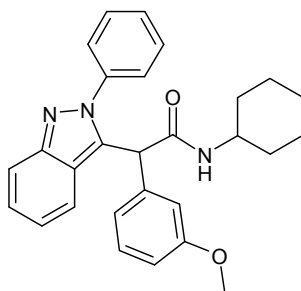
A una solución de 2-fenil-2H-indazol-3-amina (800 mg, 4 mmoles; Shirliff, Laura D.; Rivers, Jazmin; Haley, Michael M, Journal of Organic Chemistry 71(17), 6619-6622, 2006) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón la ciclohexanona (1,97 ml, 19 mmoles; n° de registro CAS 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/solución acuosa NaHCO<sub>3</sub> = 1/1 y se extrae dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración 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. Por eliminación del disolvente a presión reducida se forma 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 [M+H<sup>+</sup>].

## 1.2 2,N-diciclohexil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida

A una solución de ciclohexil-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-amina (30 mg, 103  $\mu$ moles) en cloroformo se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón la  $\text{Et}_3\text{N}$  (16  $\mu$ l, 113  $\mu$ moles) y cloruro de ciclohexilacetilo (16  $\mu$ l, 108  $\mu$ moles; n° de registro CAS 23860-35-7). Se calienta la mezcla a 80°C durante 12 h, se vierte sobre agua-hielo/HCl 1 N = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/ NaOH 1 N = 1/1 y agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (27 mg, 65  $\mu$ moles; 63 %) en forma de espuma incolora. EM: m/e = 416,5  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

## Ejemplo 2

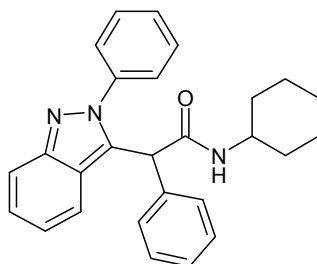
N-ciclohexil-2-(3-metoxi-fenil)-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida



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 cloruro de 3-metoxifenil-acetilo ([6834-42-0]) en presencia de la  $\text{Et}_3\text{N}$ , obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 440,4  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

## Ejemplo 3

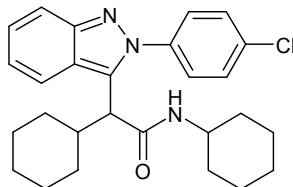
N-ciclohexil-2-fenil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida



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 cloruro de fenil-acetilo (n° de registro CAS 103-80-0) en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ , obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 410,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

## Ejemplo 4

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



## 4.1 3-benzotriazol-1-il-2-ciclohexil-3-oxo-propionato de etilo

Se calienta a reflujo durante 2 h una solución de 2-ciclohexil-malonato de monoetilo (2,9 g, 14 mmoles; n° de registro CAS 147596-63-2) en cloruro de tionilo (29 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose clorocarbonil-ciclohexil-acetato de etilo. Se disuelve el 1,2,3-benzotriazol (1,47 g, 12 mmoles) a temperatura ambiente en atmósfera de argón en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 ml). Se añaden la  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,86 ml, 13 mmoles) y una solución de clorocarbonil-ciclohexil-acetato de etilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h, se trata con una solución acuosa 2 N de HCl enfriada con hielo y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/una solución acuosa 1 N de HCl, agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo,

que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,05 g, 3,3 mmoles; 25 %) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 316,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### 4.2 2-ciclohexil-3-oxo-3-(2-oxo-ciclohexil)-propionato de etilo

5 A una solución enfriada a -78°C de LDA (solución 2 M en heptano/etilbenceno/THF, 1,8 ml, 3,66 mmoles) en THF (16,8 ml) se le añade en atmósfera de argón una solución de ciclohexanona (380 µl, 3,66 mmoles; nº de registro CAS 108-94-1) en THF (12,6 ml) en 10 min. Se agita la mezcla a -78°C durante 1 h. Se añade una solución de 3-benzotriazol-1-il-2-ciclohexil-3-oxo-propionato de etilo (1,05 g, 3,33 mmoles) en THF (11,1 ml) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 14 h. Se añade agua-hielo, se vierte la mezcla sobre agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae dos veces con TBME. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (209 mg, 0,71 mmoles; 21 %) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 295,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### 15 4.3 [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de etilo

Se añade la (4-cloro-fenil)-hidrazina (100 mg, 700 µmoles; nº de registro CAS 1073-69-4) a una solución de 2-ciclohexil-3-oxo-3-(2-oxo-ciclohexil)-propionato de etilo (206 mg, 700 µmoles) en etanol (4,7 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 6 h. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se recoge el residuo en 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración 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 (130 mg, 324 µmoles; 46 %) en forma de sólido anaranjado. EM: m/e = 401,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### 25 4.4 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de etilo

En atmósfera de argón se añade la 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (136 mg, 600 µmoles) a una solución de [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de etilo (60 mg, 150 µmoles) en dioxano (3,3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 d. 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 (11 mg, 28 µmoles; 19 %) en forma de sólido incoloro. EM: m/e = 397,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### 4.5 ácido [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético

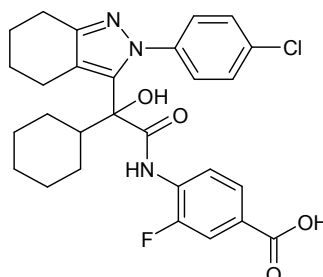
35 Se calienta a reflujo durante 14 h una solución de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de etilo (9 mg, 23 µmoles) en MeOH (0,5 ml) y NaOH acuoso 4 N (90 µl, 345 µmoles). Se elimina el disolvente a presión reducida, se le añade una mezcla 1/1/2 de agua-hielo/solución acuosa 1 N de NaOH/TBME y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una vez más con TBME. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1 N de HCl y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg; rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco mate, que tiene una pureza suficiente para utilizarse en el paso siguiente. EM: m/e = 369,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### 4.6 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

45 A una solución enfriada con hielo de ácido [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (9 mg, 24 µmoles) y ciclohexilamina (2,3 µl, 24 µmoles; nº de registro CAS 108-91-8) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añade en atmósfera de argón el hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio (17 mg, 36 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (10 µl, 72 µmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 d, se vierte sobre agua-hielo/solución acuosa 1 N de NaOH = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/una solución acuosa 1 N de HCl = 1/1 y salmuera y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración 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 (5 mg, 11 µmoles; 46 %) en forma de espuma incolora. EM: m/e = 450,3 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 5

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetilamino}-3-fluor-benzoico



## 5.1 ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4.5, se trata el [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de etilo (ejemplo 4,3) con una solución acuosa de NaOH en MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla, que tiene una pureza suficiente para utilizarse en el paso siguiente. EM: m/e = 373,2 [M+H<sup>+</sup>].

## 5.2 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo

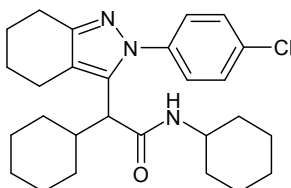
A una solución del ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (60 mg, 161 µmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 ml) se le añaden en atmósfera de argón la piridina (16 µl, 202 µmoles) y cloruro de tionilo (14 µl, 193 µmoles). 4-amino-3-fluor-benzoato de etilo (29 mg, 161 µmoles; n° de registro CAS 73792-12-8) y piridina (16 µl, 202 µmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se le añade agua-hielo/una solución acuosa de HCl al 25 % = 1/1 y se extrae la mezcla tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un líquido marrón, que se purifica por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (9 mg, 16 µmoles; 10 %) en forma de sólido incoloro. EM: m/e = 554,4 [M+H<sup>+</sup>].

## 5.3 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetilamino}-3-fluor-benzoico

A una solución del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo (6 mg, 11 µmoles) en THF/MeOH = 1/1 (0,2 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (60 µl, 60 µmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h y se vierte sobre agua-hielo/solución acuosa 1 N de NaOH = 1/1. Se separan las fases, se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1 N de HCl enfriada con hielo y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7 mg; rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 526,4 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 6

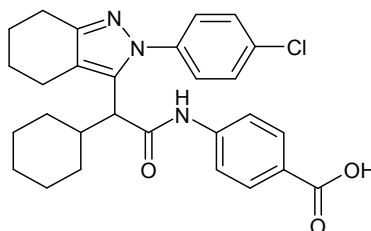
## 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida



Se calienta a reflujo durante 45 min una solución del ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (20 mg, 54 µmoles; ejemplo 5.1) en cloruro de tionilo (39 µl, 536 µmoles). Se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el cloruro de [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetilo resultante en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) y se vierte sobre una solución de ciclohexilamina (7 µl, 59 µmoles; n° de registro CAS 108-91-8) y DMAP (20 mg, 162 µmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se añade agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae la mezcla dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración 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 (15 mg, 33 µmoles; 62 %) en forma de espuma incolora. EM: m/e = 454,4 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 7

## ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico



## 7.1 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con cloruro de tionilo en el correspondiente cloruro de ácido, que



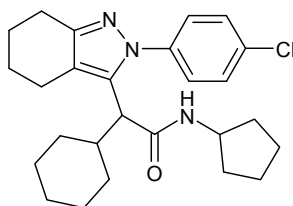
después se hace reaccionar con el 4-amino-benzoato de etilo (nº de registro CAS 94-09-7) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 520,4 [M+H<sup>+</sup>].

7.2 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico

- 5 A una solución del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoato de etilo (23 mg, 44 µmoles) en THF (0,5 ml) y MeOH (0,3 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (270 µl, 264 µmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 h y se vierte sobre agua-hielo/una solución acuosa 1 N de HCl = 1/1. Se extrae la mezcla dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- 10 Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo, que se purifica por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5 mg, 10 µmoles; 23 %) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 492,4 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 8

- 15 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-acetamida

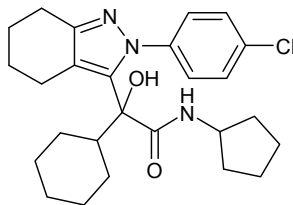


- 20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con ciclopentilamina (nº de registro CAS 1003-03-8) en presencia de DMAP, obteniéndose una mezcla de 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-acetamida y 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-hidroxi-acetamida. Por purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 440,4 [M+H<sup>+</sup>].

25

#### Ejemplo 9

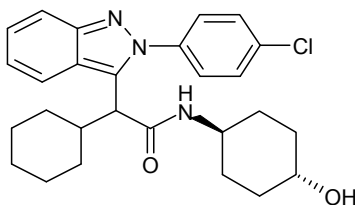
2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-hidroxi-acetamida



- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con ciclopentilamina (nº de registro CAS 1003-03-8) en presencia de DMAP, obteniéndose una mezcla de 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-acetamida y 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-hidroxi-acetamida.
- 35 Por purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 456,3 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 10

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



40

10.1 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol

Se vierte durante 10 min una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (5,7 ml, 9,1 mmoles) sobre una solución enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  de N,N'-diisopropiletilamina (1,55 ml, 9,1 mmoles) en THF (25,5 ml). Se agita la solución a  $5^{\circ}\text{C}$  durante 10 min y se enfría de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se le añade una solución de 2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol (1,7 g, 7,4 mmoles; Liu, Rui; Zhu, Yong-ming; Qin, Lie-na; Ji, Shun-jun; Katayama, Haji: *Heterocycles* **71**(8), 1755-1763, 2007) en THF (8,5 ml), se agita la suspensión a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 min, se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se le añade el ciclohexano-carbaldehído (1,1 ml, 9,1 mmoles; n° de registro CAS 2043-61-0). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h. Enfriando con hielo se añade una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración 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 (1,1 g, 3,2 mmoles; 43 %) en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 341,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### 10.2 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanona

Se añade el ácido 2-yodoxibenzoico (1,42 g, 2,3 mmoles; pureza = 45 %) a una solución enfriada con hielo de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (520 mg, 1,5 mmoles) en THF/DMSO 1/1 (28 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, se le añade una mezcla 1/1 de agua-hielo/salmuera y se extrae la mezcla dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/una solución acuosa saturada de cloruro amónico = 1/1 y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración 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 (404 mg, 1,2  $\mu\text{moles}$ ; 78 %) en forma de sólido incoloro. EM: m/e = 339,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### 10.3 [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo

En atmósfera de argón se añade el cianuro de trimetilsililo (453  $\mu\text{l}$ , 3,4 mmoles) a una mezcla de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanona (345 mg, 1 mmol) e yoduro de cinc (II) (6 mg, 19  $\mu\text{moles}$ ). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 14 h, se le añaden el cianuro de trimetilsililo (453  $\mu\text{l}$ , 3,4 mmoles) y el yoduro de cinc (II) (6 mg, 19  $\mu\text{moles}$ ) y se agita la suspensión a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 10 h. Se añade una mezcla 1/1 de agua-hielo/salmuera y se extrae la mezcla dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (182 mg, 415  $\mu\text{moles}$ ; 41 %) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 438,4  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### 10.4 ácido [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético

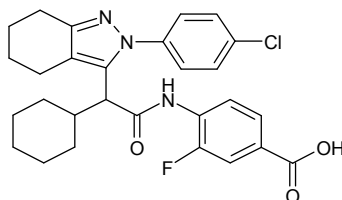
Se añade el cloruro de estaño (II) (312 mg, 1,6 mmoles) a una suspensión de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (180 mg, 411  $\mu\text{moles}$ ) en ácido acético (730  $\mu\text{l}$ ) y una solución acuosa de HCl al 25 % (730  $\mu\text{l}$ ). Se agita la mezcla a  $140^{\circ}\text{C}$  durante 72 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua-hielo y se extrae dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/una solución acuosa 2 N de NaOH = 1/1. Se extrae la fase acuosa dos veces con TBME, se acidifica con una solución acuosa 2 N de HCl y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (69 mg, 187  $\mu\text{moles}$ ; 46 %) en forma de sólido incoloro. EM: m/e = 369,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### 10.5 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con (trans)-4-amino-ciclohexanol (n° de registro CAS 27489-62-9) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 466,4  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### Ejemplo 11

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico



#### 11.1 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo

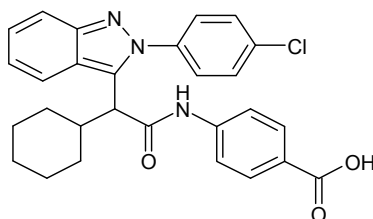
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 4-amino-3-fluor-benzoato de etilo (n° de registro CAS 73792-12-8) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 538,4  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

#### 11.2 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite blanco mate. EM: m/e = 510,3 [M+H<sup>+</sup>].

5 Ejemplo 12

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



12.1 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoato de etilo

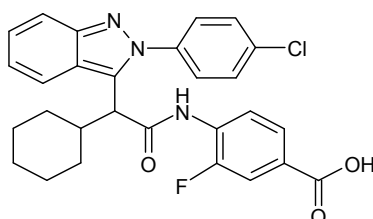
10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 4-amino-benzoato de etilo (n° de registro CAS 94-09-7]) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 516,4 [M+H<sup>+</sup>].

15 12.2 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 488,4 [M+H<sup>+</sup>].

20 Ejemplo 13

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



13.1 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo

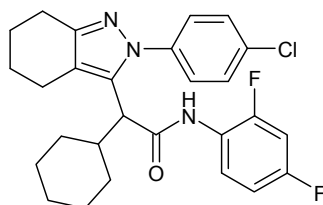
25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 4-amino-3-fluor-benzoato de etilo (n° de registro CAS 73792-12-8) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 534,3 [M+H<sup>+</sup>].

30 13.2 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 506,2 [M+H<sup>+</sup>].

35 Ejemplo 14

[rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-(2,4-difluor-fenil)-acetamida

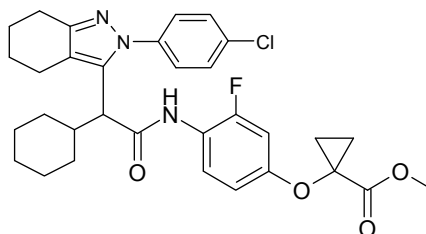


40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 2,4-difluoranilina (n° de registro CAS 367-25-9) en presencia de DMAP,

obteniéndose la [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-(2,4-difluor-fenil)-acetamida en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 484,3 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 15

- 5 [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo



#### 15.1 4-bromo-2-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-butirato de metilo

- 10 A una solución de 5,5 g (35,0 mmoles) de 3-fluor-4-nitrofenol (n° de registro CAS 399-95-1) en 55 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 11,8 g (45,5 mmoles) de 2,4-dibromobutirato de metilo (n° de registro CAS 29547-04-4) y 6,3 g (45,5 mmoles) de carbonato potásico. Después de agitar durante 3 h se vierte la mezcla reaccionante sobre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrae. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 1:0 a 1:1, v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (64%), que tiene una pureza suficiente para emplearse en el paso siguiente.

#### 15.2 1-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

- 20 Se enfría a -15°C una solución de 7,5 g (22,3 mmoles) de 4-bromo-2-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-butirato de metilo en 100 ml de tetrahidrofurano y se le añaden 2,63 g (23,4 mmoles) de tert-butóxido potásico. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Sobre la solución oscura se vierten 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de ácido clorhídrico acuoso, se extrae y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:30 a 70:30 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (79%). EM (TS) m/e (M) = 255,0.

#### 30 15.3 1-(4-amino-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

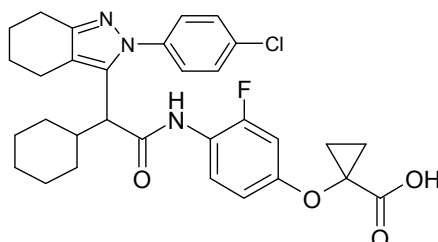
- A una solución de 4,49 g (17,6 mmoles) del 1-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo en 50 ml de etanol se le añaden 0,5 g de paladio al 10 % sobre carbón y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 8 h con una presión de hidrógeno de 1,7 bares. Después de añadir 100 ml de acetato de etilo se filtra el catalizador, se concentra el líquido filtrado y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón (98%), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (TS) m/e (M+H<sup>+</sup>): 226,1.

#### 15.4 [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

- 40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 1-(4-amino-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 580,4 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 16

- 45 ácido [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico

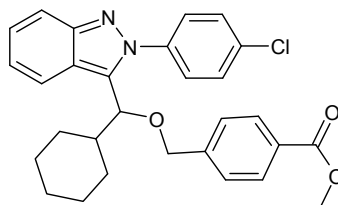


De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM: m/e = 566,4 [M+H<sup>+</sup>].

5

Ejemplo 17

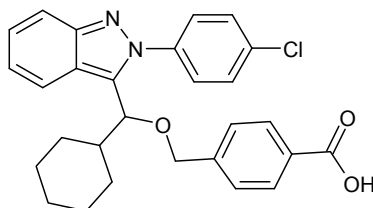
[rac]-4-{[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoato de metilo



10 En atmósfera de argón se añade hidruro sódico (14 mg, 293  $\mu$ moles) a una solución enfriada con hielo de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (50 mg, 147  $\mu$ moles; ejemplo 10.1) en DMF (4,5 ml). Pasados 30 min se añade el 4-(clorometil)benzoato de metilo (41 mg, 220  $\mu$ moles; n<sup>o</sup> de registro CAS 34040-64-7). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la  
15 filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de aceite marrón, que se purifica por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (16 mg, 33  $\mu$ moles; 22 %) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 489,4 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 18

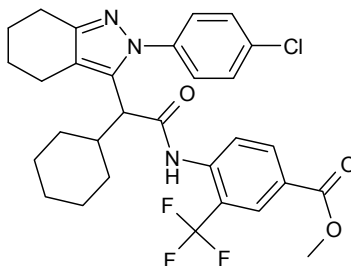
20 ácido [rac]-4-{[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoico



25 En atmósfera de argón se añade hidruro sódico (14 mg, 293  $\mu$ moles) a una solución enfriada con hielo de [2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (50 mg, 147  $\mu$ moles; ejemplo 10.1) en DMF (4,5 ml). Después de 30 min se añade el 4-(clorometil)benzoato de metilo (41 mg, 220  $\mu$ moles; n<sup>o</sup> de registro CAS 34040-64-7). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la  
30 filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de aceite marrón, que se purifica por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3 mg, 6  $\mu$ moles; 4 %) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 475,3 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 19

[rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluorometil-benzoato de metilo

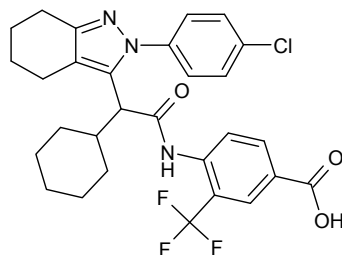


35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 4-amino-3-trifluorometil-benzoato de metilo (n<sup>o</sup> de registro CAS 34040-64-7 167760-75-0) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 574,4 [M+H<sup>+</sup>].

40

Ejemplo 20

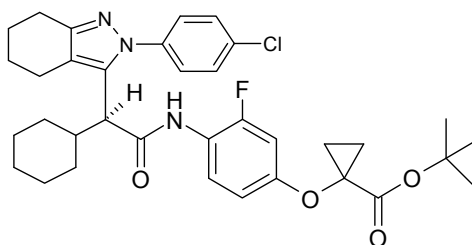
ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluormetil-benzoico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluormetil-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 558,2 [M-H].

#### Ejemplo 21

(-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo



21.1 4-bromo-2-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-butirato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 15.1 se hace reaccionar el 3-fluor-4-nitrofenol (nº de registro CAS 399-95-1) con 2,4-dibromobutirato de tert-butilo (nº de registro CAS 77629-96-0) en presencia de carbonato potásico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 395,0 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

21.2 1-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 15.2 se trata el 4-bromo-2-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-butirato de tert-butilo con tert-butoxido potásico en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 298,3 [M+H<sup>+</sup>].

21.3 1-(4-amino-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 15.2 se hidrogena el 1-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo en presencia de paladio al 10 % sobre carbón en etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 268,2 [M+H<sup>+</sup>].

21.4 2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de pentafluorfenilo

A una solución del ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (4,5 g, 12,1 mmoles; ejemplo 5.1) en DMF (45 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón la piridina (1,07 ml, 13,3 mmoles) y trifluoroacetato de pentafluorfenilo (4,16 ml, 24,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h, se vierte sobre agua-hielo/ HCl 0,1 N = 1/1 y se extrae dos veces con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> = 1/1, agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el 2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de pentafluorfenilo en forma de aceite amarillo (9 g, 16,7 mmoles; rendimiento cuantitativo), que se emplea directamente para el siguiente paso de reacción sin más purificación.

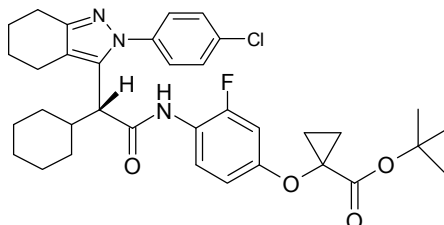
21.5 (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

A una suspensión del 2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de pentafluorfenilo (5,2 g, 9,7 mmoles) en DMF (118 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón el 1-(4-amino-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (2,84 g, 11 mmoles) y DMAP (5,89 g, 48,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h. Se vierte la solución sobre agua-hielo/HCl del 25 % = 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (3 g, 5 mmoles; 50 %) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 622,5 [M+H<sup>+</sup>]. Se separa el [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

por HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak AD) en los estereoisómeros (+)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo y (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo; ee = 95,7 %.

#### Ejemplo 22

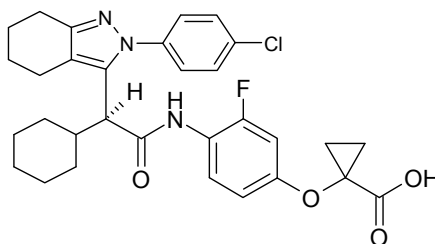
ácido (+)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico



Se agita a 90°C durante 2 h una solución de (+)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (22 mg, 35  $\mu$ moles; ejemplo 21.5) en isopropanol (200  $\mu$ l) y ácido fórmico (400  $\mu$ l). Se vierte la mezcla 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (20 mg, 35  $\mu$ moles; rendimiento cuantitativo; 100 % ee) en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 566,3 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 23

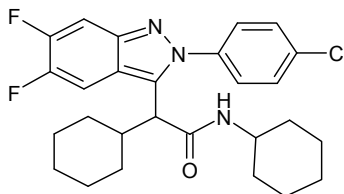
ácido (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 22 se trata el (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (ejemplo 21.5) con ácido fórmico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma rosa. EM: m/e = 566,3 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 24

[rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida



##### 24.1 2-azido-N-(4-cloro-fenil)-4,5-difluor-benzamida

Se agita a reflujo durante 1,5 h una solución del ácido 2-azido-4,5-difluor-benzoico (26,2 g, 132 mmoles; Grieder A.; Thomas, A.W.: Synthesis (11), 1707-1711, 2003) en cloruro de tionilo (216 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el correspondiente cloruro de ácido en bruto, que se suspende en diclorometano (200 ml). Se añade la 4-cloroanilina (16,8 g, 132 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 14 h. Enfriando con hielo se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta lograr un pH de 8. Se extrae la mezcla dos veces con diclorometano, se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido marrón, que se cristaliza en diclorometano/n-heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (18,5 g, 60 mmoles; 46%) en forma de cristales amarillos.

##### 24.2 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol

Se suspende la 2-azido-N-(4-cloro-fenil)-4,5-difluor-benzamida (18,5 g, 60 mmoles) en cloruro de tionilo (193 ml). Se calienta la suspensión a reflujo durante 14 h. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en diclorometano. Enfriando con hielo se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta alcanzar un pH de 8. Se extrae la mezcla dos veces con diclorometano, se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido marrón, que se cristaliza en metanol/diclorometano/n-heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (16,8 g, 56 mmoles; 94%) en forma de cristales blancos mates. EM: m/e = 299,5 [M+H<sup>+</sup>].

#### 24.3 2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol

Se añade polvo de cinc (14,7 g, 225 mmoles) a una suspensión de 3-cloro-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol (16,8 g, 56 mmoles) en ácido acético (118 ml). Se calienta la suspensión a reflujo durante 2 h. Se filtra la solución caliente, se vierte el líquido filtrado sobre agua-hielo/salmuera = 1/1 y se extrae dos veces con TBME. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido marrón, que se cristaliza en diclorometano/n-heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,1 g, 46 mmoles; 81%) en forma de cristales marrones. EM: m/e = 265,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### 24.4 [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10.1 se hace reaccionar el 2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol con ciclohexano-carbaldehído (nº de registro CAS 2043-61-0) en presencia de n-butil-litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM: m/e = 377,3 [M+H<sup>+</sup>].

#### 24.5 [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanona

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10.2 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol con el ácido 2-yodoxibenzoico en THF/DMSO = 1/1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 375,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### 24.6 [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10.3 se trata la [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanona con cianuro de trimetilsililo y yoduro de cinc (II) en trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 474,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### 24.7 ácido [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético

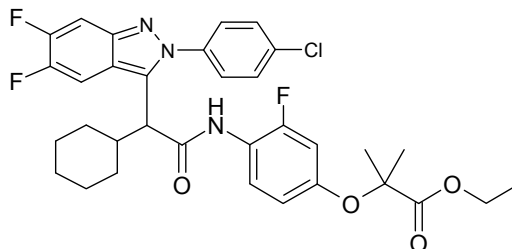
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10.4 se trata el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo con cloruro de estaño (II) en ácido acético y una solución acuosa de HCl al 25 %, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 403,2 [M-H].

#### 24.8 [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con ciclohexilamina (nº de registro CAS 108-91-8) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 486,4 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 25

[rac]-2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo



#### 25.1 2-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo

Se añaden el carbonato potásico (3,96 g, 29 mmoles) y 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (4,47 g, 23 mmoles; nº de registro CAS 600-00-0) a una solución de 3-fluor-4-nitrofenol (3 g, 19 mmoles; nº de registro CAS 394-41-2) en DMSO (50 ml). Se agita la mezcla a 100°C durante 18 h. Se le añaden el ácido cítrico acuoso del 10 % y EtOAc y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con MgSO<sub>4</sub>. Se filtra el sólido y se concentra a presión reducida el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,19 g, 4,4 mmoles; 23 %) en forma de aceite amarillo.

#### 25.2 2-(4-amino-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo



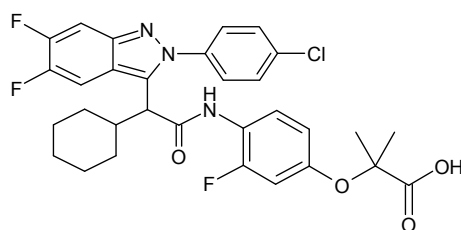
5 Se añade paladio al 10 % sobre carbón (200 mg) a una solución de 2-(3-fluor-4-nitro-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (1,15 g, 4 mmoles) en etanol (20 ml). Se hidrogena la suspensión con una presión de gas hidrógeno de 1,7 bares a temperatura ambiente durante 8 h. Se añade acetato de etilo (100 ml), se filtra el sólido y se concentra el líquido filtrado a sequedad a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,23 g, rendimiento cuantitativo), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

25.3 [rac]-2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 24.7) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 2-(4-amino-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 628,3 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 26

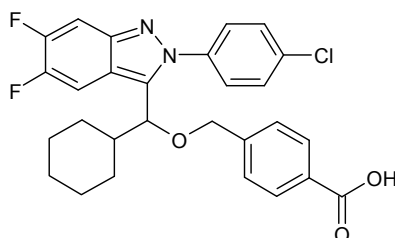
15 ácido [rac]-2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propiónico



20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM: m/e = 600,2 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 27

25 ácido [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoico



27.1 [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoato de etilo

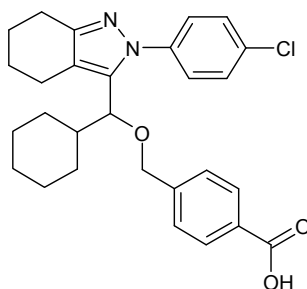
30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol con 4-(bromometil)benzoato de etilo (n° de registro CAS 26496-94-6) en presencia de hidruro sódico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 539,4 [M+H<sup>+</sup>].

27.2 ácido [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoico

35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM: m/e = 511,3 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 28

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



28.1 [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10.1 se hace reaccionar el 2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol (Lyga, John W.; Patera, Russell M.; Plummer, Marjorie J.; Halling, Blaik P.; Yuhas, Debra A. Pesticide Science 42(1), 29-36, 1994) con ciclohexano-carbaldehído (n° de registro CAS 2043-61-0) en presencia de n-butil-litio y N,N'-diisopropiletilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 345,2 [M+H<sup>+</sup>].

28.2 [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoato de etilo

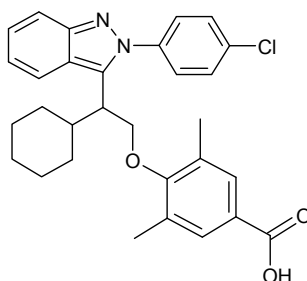
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol con 4-(bromometil)benzoato de etilo (n° de registro CAS 26496-94-6) en presencia de hidruro sódico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 507,3 [M+H<sup>+</sup>].

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

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzoato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 479,3 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 29

ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico



29.1 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol

Se añade un complejo de borano-tetrahidrofurano (680 µl, 680 µmoles; solución 1 M en THF) a una solución enfriada con hielo del ácido [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (100 mg, 270 µmoles; ejemplo 4,5) en THF (1 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 14 h. 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 (56 mg, 160 µmoles; 58 %) en forma de espuma incolora. EM: m/e = 355,3 [M+H<sup>+</sup>].

29.2 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo

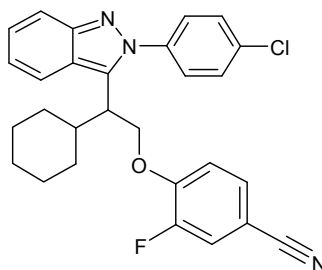
A una solución de 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (20 mg, 56 µmoles) en THF (1 ml) se le añaden a temperatura ambiente en atmósfera de argón el 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoato de metilo (11 mg, 62 µmoles; n° de registro CAS 34137-14-9) y trifetilfosfina (18 mg, 68 µmoles). Se enfría la mezcla a 0°C, se le añade el azodicarboxilato de di-tert-butilo (16 mg, 68 µmoles) y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 14 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un sólido, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (8 mg, 15 µmoles; 27 %) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 517,3 [M+H<sup>+</sup>].

29.3 ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM: m/e = 503,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 30**

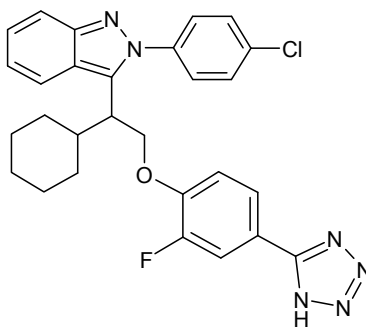
[rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo



5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar a temperatura ambiente el 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 29.1) con 3-fluor-4-hidroxi-benzonitrilo (n° de registro CAS 405-04-9) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM: m/e = 474,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 31**

10 [rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol



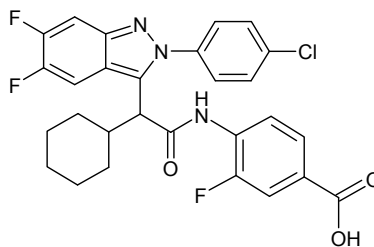
15 Se añaden la azida sódica (14 mg, 215 μmoles) y el clorhidrato de la trietilamina (29 mg, 215 μmoles) a una solución de [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo (20 mg, 43 μmoles; ejemplo 30) en DMF (0,4 ml). Se agita la solución a 120°C durante 14 h, 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un sólido, que se cristaliza en acetoni-

trilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8 mg, 16 μmoles; 37 %) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 518,0 [M+H<sup>+</sup>].

20

**Ejemplo 32**

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

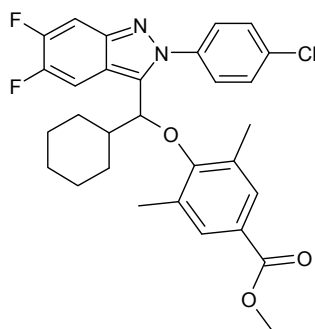


25 32.1 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 se convierte el ácido [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 24.7) con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, que después se hace reaccionar con 4-amino-3-fluor-benzoato de etilo (n° de registro CAS 73792-12-8) en presencia de DMAP, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 570,2 [M+H<sup>+</sup>].

30 32.2 ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoato de etilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 542,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 33**

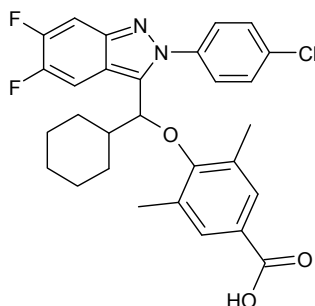
35 [rac]-4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo



5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (ejemplo 24.4) con 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoato de metilo (n° de registro CAS 34137-14-9) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 539,3 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 34

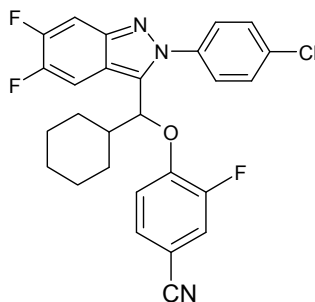
ácido [rac]-4-([2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi)-3,5-dimetil-benzoico



10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-([2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi)-3,5-dimetil-benzoato de metilo (ejemplo 33) con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 523,3 [M-H].

15 Ejemplo 35

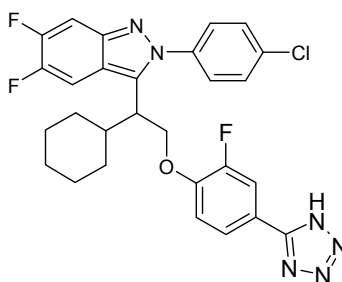
[rac]-4-([2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi)-3-fluor-benzonitrilo



20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (ejemplo 24.4) con 3-fluor-4-hidroxi-benzonitrilo (n° de registro CAS 405-04-9) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 496,1 [M+H<sup>+</sup>].

25 Ejemplo 36

[rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-2H-indazol



## 36.1 [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.1 se reduce el ácido [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 24.7) empleando un complejo de borano-tetrahidrofurano en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 391,1 [M+H<sup>+</sup>].

## 36.2 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo

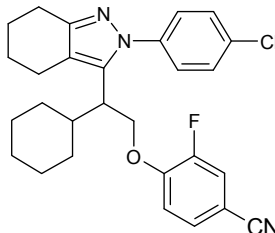
- 10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar el [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol con 3-fluor-4-hidroxi-benzonitrilo (nº de registro CAS 405-04-9) en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 510,3 [M+H<sup>+</sup>].

## 36.3 [rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-2H-indazol

- 15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 se hace reaccionar el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo con azida sódica en presencia de clorhidrato de la trietilamina en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 553,3 [M+H<sup>+</sup>].

20 Ejemplo 37

## [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo



## 37.1 [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol

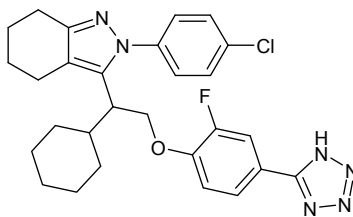
- 25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.1 se reduce el ácido [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) empleando un complejo de borano-tetrahidrofurano en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 359,2 [M+H<sup>+</sup>].

## 37.2 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo

- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar el [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol con 3-fluor-4-hidroxi-benzonitrilo (nº de registro CAS 405-04-9) en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 478,2 [M+H<sup>+</sup>].

35 Ejemplo 38

## [rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol

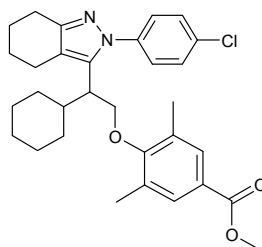


- 40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 se hace reaccionar el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo (ejemplo 37,2) con azida sódica en presencia de

clorhidrato de trietilamina en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 521,3 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 39

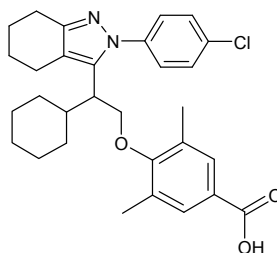
5 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo



10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar el [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 37,1) con 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoato de metilo (n° de registro CAS 34137-14-9) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 521,3 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 40

ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

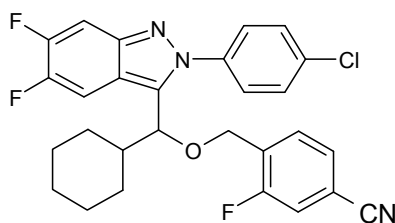


15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo (ejemplo 39) con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 507,2 [M+H<sup>+</sup>].

20

Ejemplo 41

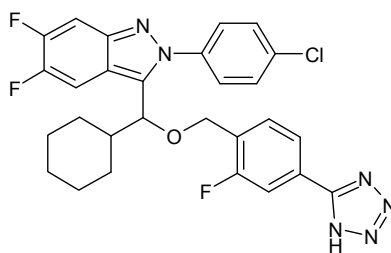
[rac]-4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-3-fluor-benzonitrilo



25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (ejemplo 24.4) con bromuro de 4-ciano-2-fluorbenzilo (n° de registro CAS 105942-09-4) en presencia de hidruro sódico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 510,3 [M+H<sup>+</sup>].

30 Ejemplo 42

[rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol

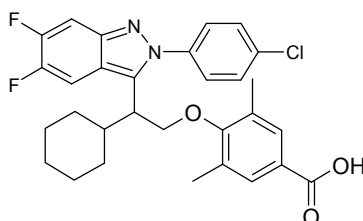


5

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 se hace reaccionar el [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-3-fluor-benzonitrilo (ejemplo 41) con azida sódica en presencia de clorhidrato de trietilamina en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 553,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 43

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



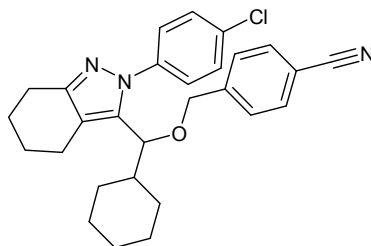
10 43.1 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo  
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar el [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 36,1) con 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoato de metilo (nº de registro CAS 34137-14-9) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 553,4 [M+H<sup>+</sup>].

15 43.2 ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico  
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 539,3 [M+H<sup>+</sup>].

20

#### Ejemplo 44

[rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzonitrilo

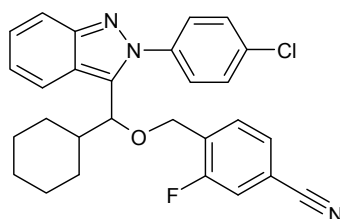


25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (ejemplo 28,1) con bromuro de 4-cianobencilo (nº de registro CAS 17201-43-3) en presencia de hidruro sódico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 460,3 [M+H<sup>+</sup>].

30

#### Ejemplo 45

[rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-3-fluor-benzonitrilo

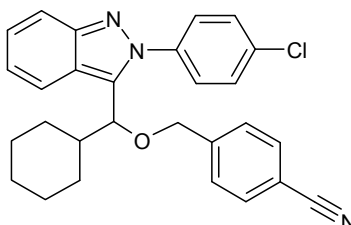


De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (ejemplo 10.1) con bromuro de 4-ciano-2-fluorbencilo (n° de registro CAS 105942-09-4) en presencia de hidruro sódico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM: m/e = 474,2 [M+H<sup>+</sup>].

5

Ejemplo 46

[rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzonitrilo

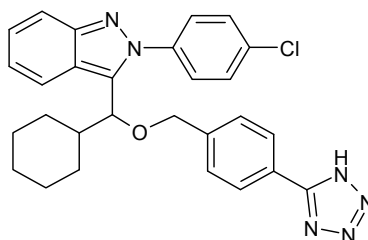


De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (ejemplo 10.1) con el bromuro de 4-cianobencilo (n° de registro CAS 17201-43-3) en presencia de hidruro sódico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 456,2 [M+H<sup>+</sup>].

10

Ejemplo 47

[rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-2H-indazol

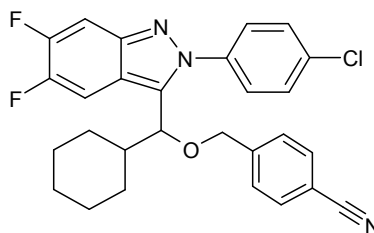


De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 se hace reaccionar el [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzonitrilo (ejemplo 46) con azida sódica en presencia de clorhidrato de trietilamina en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 499,3 [M+H<sup>+</sup>].

20

Ejemplo 48

[rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzonitrilo

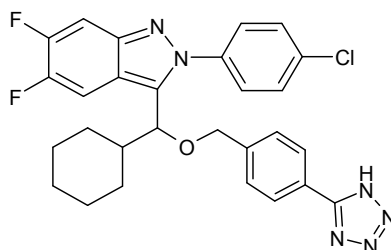


De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar el [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-3-fluor-benzonitrilo (ejemplo 41) con el bromuro de 4-cianobencilo (n° de registro CAS 17201-43-3) en presencia de hidruro sódico en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 492,2 [M+H<sup>+</sup>].

25

Ejemplo 49

[rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol



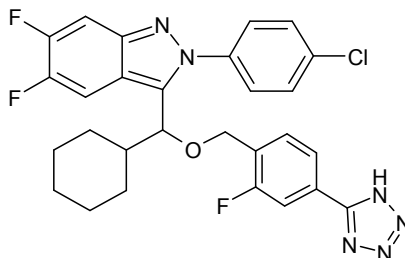
30



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 se hace reaccionar el [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzonitrilo (ejemplo 48) con azida sódica en presencia de clorhidrato de trietilamina en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM: m/e = 535,2 [M+H<sup>+</sup>].

5 Ejemplo 50

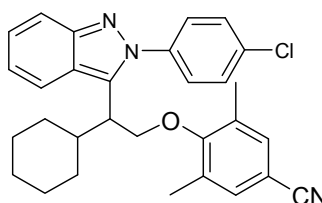
[rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol



10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 se hace reaccionar el [rac]-4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi]-3-fluor-benzonitrilo (ejemplo 35) con azida sódica en presencia de clorhidrato de trietilamina en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 539,2 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 51

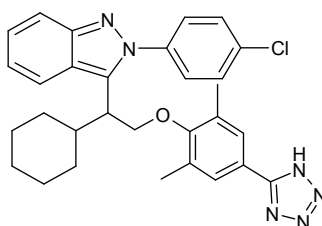
[rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo



15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar a temperatura ambiente el 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 29.1) con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (nº de registro CAS 4198-90-7) en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 484,2 [M+H<sup>+</sup>].

20 Ejemplo 52

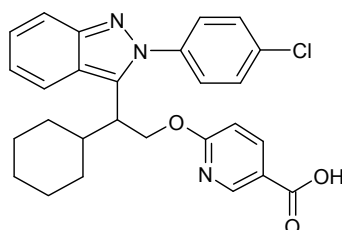
[rac]-2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol



25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 31 se hace reaccionar el [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo (ejemplo 51) con azida sódica en presencia de clorhidrato de trietilamina en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 527,4 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 53

ácido [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico



30

53.1 [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo

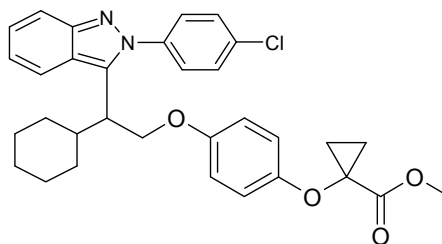
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar a temperatura ambiente el 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 29.1) con 6-hidroxinicotinato de metilo (nº de registro CAS 10128-91-3) en presencia de tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 490,3 [M+H<sup>+</sup>].

53.2 ácido [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 476,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 54

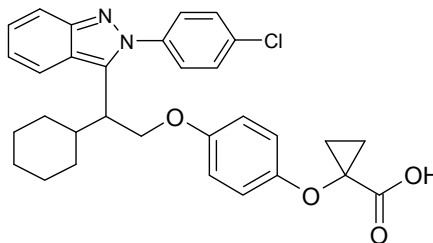
[rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar a temperatura ambiente el 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 29.1) con 1-(4-hidroxi-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo (Hazeldine, Stuart T.; Polin, Lisa; Kushner, Juiwanna; White, Kathryn; Corbett, Thomas H.; Horwitz, Jerome P.: Bioorganic & Medicinal Chemistry **13**(12), 3910-3920, 2005) en presencia de tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 545,3 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 55

ácido [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico



55.1 [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

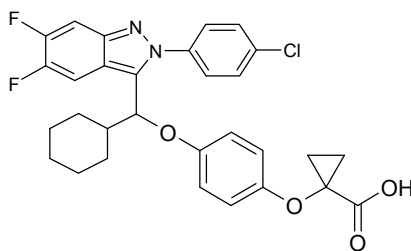
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar a temperatura ambiente el [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 37,1) con 1-(4-hidroxi-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo (Hazeldine, Stuart T.; Polin, Lisa; Kushner, Juiwanna; White, Kathryn; Corbett, Thomas H.; Horwitz, Jerome P.: Bioorganic & Medicinal Chemistry **13**(12), 3910-3920, 2005) en presencia de tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 549,3 [M+H<sup>+</sup>].

55.2 ácido [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 533,2 [M-H].

#### Ejemplo 56

ácido [rac]-1-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico



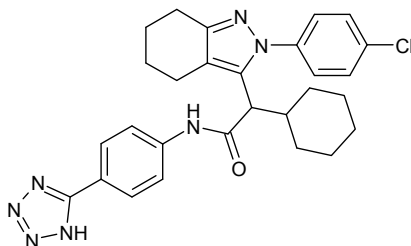
56.1 [rac]-1-(4-([2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi)-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.2 se hace reaccionar el [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metanol (ejemplo 24.4) con 1-(4-hidroxi-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo (Hazeldine, Stuart T.; Polin, Lisa; Kushner, Juiwanna; White, Kathryn; Corbett, Thomas H.; Horwitz, Jerome P.: Bioorganic & Medicinal Chemistry **13**(12), 3910-3920, 2005) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 567,4 [M+H<sup>+</sup>].

10 56.1 ácido [rac]-1-(4-([2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi)-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico  
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7.2 se trata el [rac]-1-(4-([2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi)-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo con una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio en THF y MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 553,3 [M+H<sup>+</sup>].

15 Ejemplo 57

[rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida



20 57.1 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina

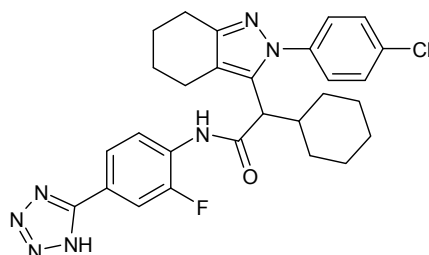
A una solución agitada de 4-amino-benzonitrilo (300 mg, 2,53 mmoles; n° de registro CAS 873-74-5) en DMF seca (6 ml) se le añaden a temperatura ambiente NH<sub>4</sub>Cl (547 mg, 10,2 mmoles) y NaN<sub>3</sub> (660 mg, 10,2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 12 h. Después de enfriar, la CCF presenta la formación de una nueva mancha, se filtra el material sólido en un embudo sinterizado y se lava el residuo sólido con EtOAc (4 x 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se concentran a presión reducida a 60°C y se diluye el residuo con EtOAc (25 ml). Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (15 ml), salmuera (12 ml) y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; después se concentra a presión reducida, obteniéndose el material en bruto (300 mg). Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), MeOH:DCM = 5:95], obteniéndose el compuesto epigrafiado (180 mg, 44,4 %) en forma de sólido ligeramente amarillo.

30 57.2 [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida

A una solución agitada del ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (250 mg, 0,67 mmoles; ejemplo 5.1) en DMF seca (12 ml) se le añaden a 0°C la DIPEA seca (0,375 ml, 2,32 mmoles) y después el HATU (510 mg, 1,34 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita a esta temperatura durante 45 min. La CCF indica que el ácido se ha consumido por completo y la formación de una nueva mancha. Se añade a 0°C la 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (162,5 mg, 1,02 mmoles) a esta mezcla reaccionante. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF indica que el ácido se ha consumido por completo del ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético y se elimina la DMF a 50°C con vacío. Se diluye con H<sub>2</sub>O (15 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (4x20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Se somete el producto en bruto (355,0 mg) a cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), MeOH:DCM = 5:95], obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido pegajoso parduzco. Rendimiento: 170 mg (52 %). EM: m/e = 516,0 [M+H<sup>+</sup>].

45 Ejemplo 58

[rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida



## 58.1 [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de metilo

A una solución agitada del ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (250 mg, 0,67 mmoles; ejemplo 5.1) en DCM seco (7 ml) se le añade por goteo a 0°C el cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,67 mmoles) y después 1 gota de DMF y se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 30 min. Se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se eliminan a presión reducida el DCM y el exceso de cloruro de oxalilo y se añade a 0°C el MeOH (2 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h, la CCF presenta la formación de una nueva mancha. Se elimina el MeOH con vacío y se pasa el material en bruto por un lecho de gel de sílice (SiO<sub>2</sub>, 100-200 mesh, EtOAc:hexano = 30:70), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro (250 mg, 95,5 %).

## 58.2 [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-N-(4-ciano-2-fluor-fenil)-2-ciclohexil-acetamida

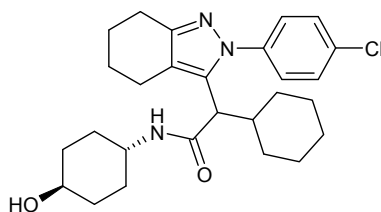
A una solución agitada del [rac]-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de metilo (250 mg, 0,64 mmoles) en THF seco se le añade a -30°C el LiHMDS (solución 1,0 M en THF; 4,5 ml, 4,5 mmoles) y se continúa la agitación a esta temperatura durante 30 min más. Se añade a esta temperatura el 4-amino-3-fluor-benzonitrilo (90,64 mg, 0,768 mmoles; n° de registro CAS 115661-37-5) en THF (1 ml) y se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 13 h. La CCF presenta la formación de una nueva mancha. La LC-EM del material en bruto indica la formación del producto deseado. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se concentran a presión reducida, formándose un material en bruto (260 mg), que se purifica por cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), EtOAc:hexano = 30:70], obteniéndose el compuesto epigrafiado (130 mg, 42 %) en forma de sólido ligeramente amarillo.

## 58.3 [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida

A una solución agitada de [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-N-(4-ciano-2-fluor-fenil)-2-ciclohexil-acetamida (110 mg, 0,22 mmoles) en DMF seca (3 ml) se le añaden a temperatura ambiente NH<sub>4</sub>Cl (48,39 mg, 0,88 mmoles) y NaN<sub>3</sub> (57,2 mg, 0,88 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 12 h. Después de enfriar, la CCF presenta la formación de una nueva mancha, se filtra el material sólido en un embudo sinterizado y se lava el residuo sólido con EtOAc (3x5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se concentran a presión reducida a 50°C y se diluye el residuo con EtOAc (15 ml). Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (10 ml), salmuera (10 ml) y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; después se concentra a presión reducida, obteniéndose un material en bruto (90 mg). Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), MeOH:DCM = 0:95 y después 5:95], obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg, 33,3 %) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 534,0 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 59

## [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida

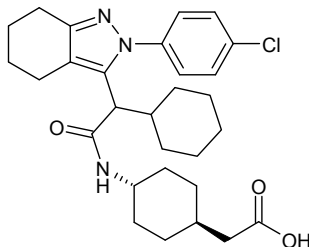


A una solución agitada del ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (200 mg, 0,54 mmoles; ejemplo 5.1) en DMF seca (4 ml) se le añaden a 0°C la DIPEA seca (3,2 mmoles) y después el HATU (1,6 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita a esta temperatura durante 45 min. La CCF indica que el ácido se ha consumido por completo y presenta la formación de una nueva mancha. Se añade a 0°C el (trans)-4-amino-ciclohexanol (0,64 mmoles) a esta mezcla reaccionante. Se aparta el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF indica que el ácido de [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético se ha consumido por completo. Se elimina la DMF a 60°C con vacío. Se diluye con H<sub>2</sub>O (5 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (5x5 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Se somete el producto en bruto a

cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), EtOAc:hexano = 10:90], obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg, 24 %) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 470,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 60

5 ácido [rac]-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-acetilamino}-ciclohexil)-acético



60.1 [rac]-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-acetilamino}-ciclohexil)-acetato de etilo

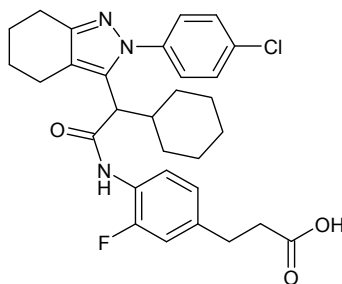
10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 59 se hace reaccionar el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con el (trans)-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (Gobbi, Luca; Jaeschke, Georg; Luebbers, Thomas; Roche, Olivier; Rodriguez Sarmiento, Rosa Maria; Steward, Lucinda. PCT Int. Appl. WO 2007/093540 A1 2007/0823, 2007) en presencia de DIPEA y HATU en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

15 60.2 ácido [rac]-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-acetilamino}-ciclohexil)-acético

20 A una solución del [rac]-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-acetilamino}-ciclohexil)-acetato de etilo (30 mg, 0,05 mmoles) en THF (4,0 ml) se le añade a 0°C el LiOH (6,0 mg, 0,13 mmoles) en H<sub>2</sub>O (1 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 horas. Una vez finalizada la reacción (seguimiento por CCF), se evapora el disolvente con vacío. Se diluye el residuo con H<sub>2</sub>O (5 ml) y se lava la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 ml). Se acidifica la fase acuosa (pH~2-3) con HCl 2N y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (5 ml) y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentra la fase orgánica a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (25 mg; 87%) en forma de material pegajoso incoloro. EM: m/e = 512,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 61

ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenil)-propiónico



30 61.1 (E)-3-(3-fluor-4-nitro-fenil)-acrilato de tert-butilo  
Se añade el tert-butilato potásico (0,438 g, 3,9 mmoles) a una suspensión de bromuro de tert-butoxi-carbonil-metil-trifenil-fosfonio (1,61 g, 3,9 mmoles; n° de registro CAS 35000-37-4) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade el 3-fluor-4-nitrobenzaldehído (600 mg, 3,5 mmoles; n° de registro CAS 160538-51-2), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h, se vierte sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato magnésico. Se filtra el sólido y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 80:20, v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón (812 mg, 3,04 mmoles; 86 %).

61.2 3-(4-amino-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo

45 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 a 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 [M+H<sup>+</sup>].

5 61.3 [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo

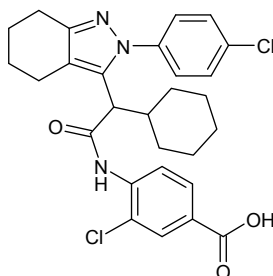
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 59 se hace reaccionar el ácido [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acético (ejemplo 5.1) con 3-(4-amino-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo en presencia de DIPEA y HATU en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

10 61.4 ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenil)-propiónico

15 A una solución agitada de [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenil)-propionato de tert-butilo (150 mg, 0,25 mmoles) en DCM seco (3 ml) se le añade por goteo a 0°C el ácido trifluoroacético (0,37 ml, 5,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h, la CCF indica que el material de partida se ha consumido por completo. Se eliminan por destilación el DCM y el exceso de ácido trifluoroacético. Se tritura la mezcla en bruto con hexano-éter, varias veces, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo; rendimiento = 75 mg, 52,8%. EM: m/e = 538,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 62

20 ácido [rac]-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico

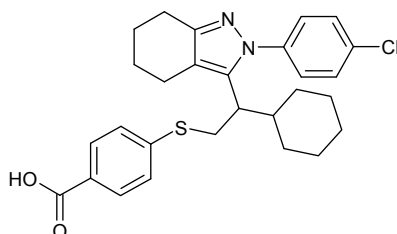


25 62.1 [rac]-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoato de metilo  
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 58.2 se hace reaccionar el 2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetato de pentafluorfenilo (ejemplo 21.4) con 4-amino-3-cloro-benzoato de metilo (n° de registro CAS 84228-44-4) en presencia de LiHMDS en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

30 62.2 ácido [rac]-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico  
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 60.2 se trata el [rac]-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoato de metilo con una solución acuosa de hidróxido de litio en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 526,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 63

35 ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico



40 63.1 [rac]-metanosulfonato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilo  
A una solución de [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 37.1) (400 mg, 1,1 mmoles) en DCM seco (15 ml) se le añade a temperatura ambiente la Et<sub>3</sub>N (0,64 ml, 3,32 mmoles). Después se añade por goteo a 0°C el cloruro de mesilo (0,16 ml, 2,22 mmoles) a esta mezcla reaccionante; y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCF indica que el [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol se ha consumido por completo. Se diluye la mezcla reaccionante con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrae la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo (10 ml), una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml) y finalmente se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se destila la fase orgánica a presión reducida, formándose un aceite ligeramente amarillo (500 mg), que se purifica por cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), EtOAc:hexano = 10/90], obteniéndose el compuesto epigrafiado (370 mg, 76 %) en forma de líquido ligeramente amarillo.

63.2 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoato de metilo

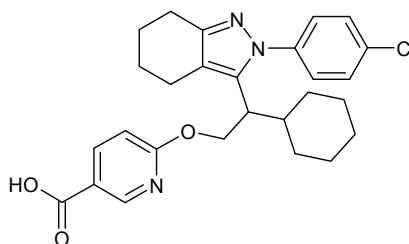
A una solución de 4-mercaptobenzoato de metilo (54,0 mg, 0,306 mmoles; n° de registro CAS 6302-65-4) en DMF seca (3 ml) se le añade a 0°C el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,0 mg, 0,306 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 minutos. Después se añade a 0°C el [rac]-metanosulfonato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilo (135,0 mg, 0,306 mmoles) disuelto en DMF seca (1 ml). En un tubo sellado se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 12 horas. La LC-EM indica la formación del compuesto deseado con algo de material de partida. Se añaden a la mezcla reaccionante 10 ml de una solución de ácido cítrico al 10 % y se extrae con EtOAc (3x8 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml) y finalmente se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se destila la fase orgánica a presión reducida, formándose un aceite ligeramente amarillo (234 mg), que se purifica por cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), EtOAc:hexano = 8/92], obteniéndose el compuesto epigrafiado (57 mg, 36,2 %) en forma de sólido pegajoso blanco mate.

63.3 ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico

A una solución agitada del [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoato de metilo (22 mg, 0,043 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añade por goteo a 0°C NaOH (5,18 mg, 0,129 mmoles) en agua (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 14 horas. Una vez finalizada la reacción (seguimiento por CCF), se evapora el MeOH con vacío, se diluye el residuo con H<sub>2</sub>O (7 ml), se acidifica la fase acuosa (pH ~2-3) con HCl 2 N y se extrae con EtOAc (3 x 7 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (8 ml) y finalmente se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se destila la fase orgánica a presión reducida, formándose un sólido blanco mate (20 mg), que se purifica por cromatografía de columna [SiO<sub>2</sub> (230-400 mesh), DCM:MeOH = 98,0/2,0], obteniéndose el compuesto epigrafiado (18 mg, 84,1 %) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 495,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 64

ácido [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico



64.1 [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo

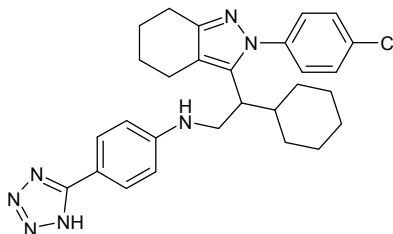
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63.2 se hace reaccionar el [rac]-metanosulfonato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilo (ejemplo 63,1) con 6-hidroxi-nicotinato de metilo (n° de registro CAS 10128-91-3) en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

64.2 ácido [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63.3 se trata el [rac]-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo con NaOH en MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 480,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 65

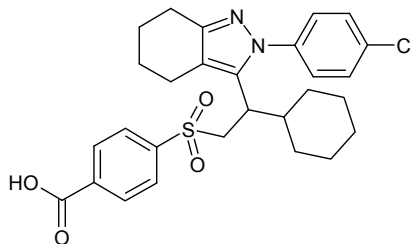
[rac]-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 29.1 se reduce la [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida (ejemplo 58) empleando un complejo de borano-sulfuro de dimetilo en THF, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM: m/e = 502,0 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 66

ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico



66.1 [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoato de metilo

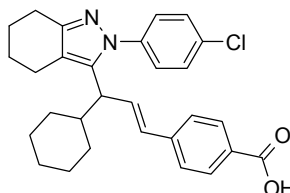
5 A una solución agitada de [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilosulfonil}-benzoato de metilo (70 mg, 0,13 mmoles; ejemplo 63,2) en DCM (5 ml) se le añade a 0°C el ácido 3-cloroperbenzoico recién cristalizado (45 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 12 h. Una vez finalizada la reacción (seguimiento por CCF), se diluye la mezcla reaccionante con DCM (15 ml). Se reúnen las fases de DCM, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 ml), salmuera (1 x 25 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un sólido en bruto (120 mg). Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (230-400 mesh; EtOAc:hexano de 2:3 a 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg, 55,5 %) en forma de sólido blanco mate.

66.2 ácido [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico

15 A una solución agitada de [rac]-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoato de metilo (40 mg, 0,076 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añade por goteo a 0°C NaOH (5,18 mg, 0,129 mmoles) en agua (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 14 h. Una vez finalizada la reacción (seguimiento por CCF), se evapora el MeOH con vacío, se diluye el residuo con H<sub>2</sub>O (5 ml), se acidifica la fase acuosa (pH ~2-3) con HCl 2 N y se extrae con EtOAc (3 x 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml) y finalmente se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se destila la fase orgánica a presión reducida, formándose el compuesto epigrafiado (32 mg). La purificación se realiza por cromatografía de columna a través de gel de sílice (230-400 mesh; MeOH al 2 % en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado (18 mg, 47,1 %) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 527,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 67

25 ácido [rac]-4-{(E)-3-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoico



67.1 [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetaldehído

30 Se enfría a -75°C una solución turbia de 1,245 g (3,58 mmoles) de cloruro de fosfonitrilo trímero en 20 ml de diclorometano. A esta mezcla se le añaden 1,02 ml (14,32 mmoles) de DMSO y se continúa la agitación durante 1 h. A la mezcla reaccionante turbia se le añade por goteo durante 10 min una suspensión de 1,28 g (3,58 mmoles; 1 eq.; ejemplo 37.1) del [rac]-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanol en 50 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Se agita la mezcla reaccionante a -75°C durante 1 h. Se agita la mezcla en un baño de hielo y se le añaden a 0°C 2,50 ml (17,91 mmoles) de trietilamina. Se agita la solución a 0°C durante 1,5 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 120 ml de agua, se extrae 3 veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica en una columna de 20 g de gel de sílice empleando un gradiente de heptano (A) y acetato de etilo (B), obteniéndose el aldehído epigrafiado.

67.2 [rac]-4-{(E)-3-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoato de metilo

45 A una solución de 379 mg (0,772 mmoles) del bromuro de 4-carbometoxibencil-trifenilfosfonio ([1253-46-9]) en 6 ml de THF se le añaden a 0°C 87 mg (0,772 mmoles) de tert-butóxido potásico. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 minutos. Se añade a 0°C el [2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-acetaldehído (0,772 mmoles; 1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de ácido cítrico al 10 % en H<sub>2</sub>O y 30 ml de EtOAc. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (20 g de gel de sílice; gradiente: n-heptano:EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado.

50

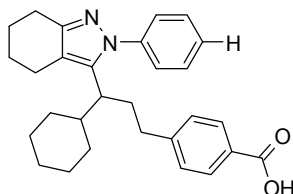


67.3 ácido [rac]-4-[(E)-3-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-propenil]-benzoico  
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 63.3 se trata el [rac]-4-[(E)-3-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-propenil]-benzoato de metilo con NaOH en MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

5

Ejemplo 68

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



10 A una solución del ácido [rac]-4-[(E)-3-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-propenil]-benzoico (0,227 mmoles; ejemplo 67,3) en 3 ml de EtOAc se le añaden 30 mg de Pd al 5 % sobre carbón. Se añaden 3 ml de MeOH. Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión de H<sub>2</sub> de 1,5 bares durante 1 hora. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

15

Ejemplo A

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

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
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

20 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.

Ejemplo B

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

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
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.

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

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.

10

Ejemplo E

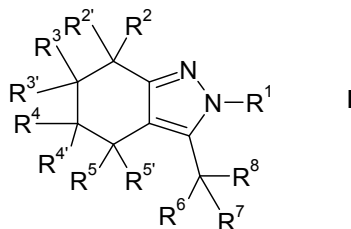
De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

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

15 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

- $R^1$  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;
- 10  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;
- $R^2$  y  $R^3$  juntos y también  $R^4$  y  $R^5$  juntos se reemplazan por un doble enlace, o  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno;
- $R^6$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, flúor, fluormetilo, difluormetilo y trifluormetilo;
- 15  $R^7$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, 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 y ciano, fenilalquilo inferior, en el que el 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,
- 20 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, y heterociclilo; y
- 25  $R^8$  se elige entre el grupo formado por  $-C(O)-NH-R^9$ ,  $-CR^{11}R^{12}-OR^{10}$ ,  $-O-(CR^{11}R^{12})_n-R^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SR^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-SO_2-R^{10}$ ,  $-CR^{11}R^{12}-NR^{13}-R^{10}$ ,  $-CH=CH-R^{10}$  y  $-(CH_2)_p-R^{10}$ , en los que n es el número 0 ó 1, p es el número 2,
- 30  $R^9$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;
- 35  $R^{10}$  se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxycarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxycarbonilalcoxi inferior, heterociclilo, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, y fenilalquilo inferior, en el que el 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxycarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquiloxi, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;
- 50  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior,
- 55 o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcoxycicloalquilo; y  $R^{13}$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el término inferior se utiliza para designar un

grupo constituido por uno a siete átomos de carbono.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> 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.
3. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.
4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos así como R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos se reemplazan por un doble enlace.
5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.
6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que R<sup>6</sup> se elige entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y flúor.
7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que R<sup>7</sup> se elige entre el grupo formado por cicloalquilo, 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 y ciano.
8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que R<sup>8</sup> es -C(O)-NH-R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxicarbonilalcoxi 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo.
9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 8, en la que R<sup>9</sup> se elige entre el grupo formado por 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, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo o tetrazolilo.
10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 8, en la que R<sup>9</sup> se elige entre el grupo formado por cicloalquilo, cicloalquilo sustituido por hidroxilo y fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegido con independencia entre halógeno y carboxilo.
11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que R<sup>8</sup> es -CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-OR<sup>10</sup> o -O-CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-R<sup>10</sup> y en los que R<sup>10</sup> se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y alcoxicarbonilalcoxi inferior, heterociclilo, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo, 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo 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, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo, en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo; y R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcocicloalquilo.
12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R<sup>8</sup> se elige entre el grupo formado por -CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-SR<sup>10</sup>, -CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> y -CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-NR<sup>13</sup>-R<sup>10</sup> y en los que R<sup>10</sup> se elige entre el grupo formado por: alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilo sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo,

5 carboxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxilalcoxi inferior y  
 10 alcoxicarbonilalcoxi inferior, heterociclico, piridilo sin sustituir y piridilo sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-  
 carbonilo o tetrazolilo, 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,  
 15 carboxilo, tetrazolilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi  
 inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y cicloalquilo en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por  
 carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo 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,  
 20 alcoxicarbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carboxilalcoxi inferior, alcoxicarbonilalcoxi inferior, ciano y  
 cicloalquilo en los que el grupo cicloalquilo está sustituido por carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo o tetrazolilo;  
 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo  
 inferior, o  
 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o alcoxicicloalquilo, y  
 25 R<sup>13</sup> se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior.

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:  
 2,N-diciclohexil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 N-ciclohexil-2-(3-metoxi-fenil)-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 20 N-ciclohexil-2-fenil-2-(2-fenil-2H-indazol-3-il)-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,  
 25 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-hidroxi-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,  
 30 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-(2,4-difluor-fenil)-acetamida,  
 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-  
 35 carboxilato de metilo,  
 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-  
 carboxílico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoato de metilo,  
 ácido 4-{[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoico,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluorometil-benzoato de metilo,  
 40 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-trifluorometil-benzoico,  
 1-(4-{(S)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopropano-  
 carboxilato de tert-butilo,  
 ácido 1-(4-{(R)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopro-  
 panocarboxílico,  
 45 ácido 1-(4-{(S)-2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-ciclopro-  
 panocarboxílico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,  
 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propiónico,  
 50 ácido 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoico,  
 ácido 4-{[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzoico,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol,  
 55 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo,  
 ácido 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi}-3-fluor-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo,  
 60 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-3-fluor-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 65 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico,  
 4-{[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil}-benzonitrilo,

- 4-[[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-3-fluor-benzonitrilo,  
 4-[[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-2H-indazol,  
 4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoximetil]-benzonitrilo,  
 5 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[4-(2H-tetrazol-5-il)-benciloxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{ciclohexil-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-metil}-5,6-difluor-2H-indazol,  
 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo,  
 2-(4-cloro-fenil)-3-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2H-indazol,  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico,  
 10 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo,  
 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 ácido 1-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-2H-indazol-3-il]-ciclohexil-metoxi]-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida,  
 15 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-N-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,  
 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-(trans)-acetilamino}-ciclohexil)-acético,  
 ácido 3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-3-fluor-fenil)-propiónico,  
 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-acetilamino}-benzoico,  
 20 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico,  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico,  
 {2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina,  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico,  
 ácido 4-{{E}-3-[2-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoico,  
 25 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-propil]-benzoico,  
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 30 15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

- 35 16. El uso de compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de 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 cáncer, en especial el cáncer  
 40 gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.