

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 165**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01) **A61K 31/5415** (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01) **A61K 31/551** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61P 15/08** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2010 E 10742796 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2459551**

54 Título: **Dihidrobenczoindazoles**

30 Prioridad:

31.07.2009 EP 09166930

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

22.09.2014

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem, NL

72 Inventor/es:

TIMMERS, CORNELIS MARIUS y
LOOZEN, HUBERT JAN JOZEF

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 497 165 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

Dihidrobenzoindazoles

La presente invención se refiere a derivados de 4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al uso de dichos compuestos en fabricación de medicamentos para el tratamiento de la

La gonadotropinas desempeñan importantes funciones en una variedad de funciones corporales incluyendo metabolismo, regulación de la temperatura y el proceso reproductor. Las gonadotropinas actúan sobre tipos celulares gonadales específicos para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La gonadotropina pituitaria FSH (hormona estimulador de folículo), por ejemplo, juega un papel fundamental en la estimulación del desarrollo folicular y la maduración, mientras que LH (hormona luteinizante) induce la ovulación (Sharp, R.M., Clin Endocrinol. 33, 787-807 (1990); Dorrington y Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35, 301-342, (1979)). Actualmente, FSH se aplica clínicamente para la estimulación ovárica, es decir, la estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro (IVF) y la inducción de ovulación en hembras ovuladoras infértiles (Insler, V., Int. J. Fertility 33, 85-97 (1988), Navot y Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5, 3-13 (1988)), así como para el hipogonadismo femenino y la infertilidad masculina.

La gonadotropina FSH se libera a partir del pituitaria anterior bajo la influencia de hormona liberadora de gonadotropina y estrógenos, y a partir de la placenta durante el embarazo. En las hembras, FSH actúa sobre el desarrollo de los folículos promotores de ovarios y es la hormona principal reguladora de la secreción de estrógenos. En el macho, FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli para proporcionar la gametogénesis. Se usa FSH purificada clínicamente para tratar la infertilidad en hembras y para algunos tipos de fallo en cuanto a espermatogénesis en machos. Las gonadotropinas destinadas a fines terapéuticos se pueden aislar a partir de fuentes de orina humana y son de baja pureza (Morse y col., Amer J. Reproduct, Immunol and Microbiology 17, 143 (1988)). Alternativamente, se pueden preparar como gonadotropinas recombinantes. FSH humano recombinante se encuentra disponible comercialmente y se usa en reproducción asistida (Oliive y col., Mol. Hum. Reprod. 2, 371-381 (1996); Devroey y col. Lancet 339, 1170-1171 (1992)).

Las acciones de la hormona FSH están mediadas por un receptor de membrana específico que es un miembro de la gran familia de los receptores acoplados a proteína-G. Estos receptores consisten en un polipéptido individual con siete dominios de transmembrana y son capaces de interactuar con la proteína Gs, lo que conduce a la activación de la adenilato ciclasa.

El receptor FSH (FSHR) es una diana altamente específica en el proceso de proliferación de folículo ovárico y se expresa de forma exclusiva en el ovario. Se pueden usar agonistas de FSHR de bajo peso molecular con los mismos fines clínicos que FSH nativo, es decir, para el tratamiento de infertilidad y para la estimulación ovárica controlada que antecede a la fertilización in vitro.

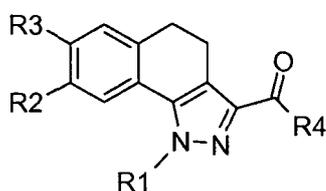
Recientemente, se han desarrollado determinados derivados de tetrahydroquinolina en la Solicitud Internacional WO 2003/004028 (AKZO NOBEL N.V.) como sustancias moduladoras de FSHR, que tienen propiedades bien agonistas o antagonistas.

Los miméticos de FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas se divulgaron en la Solicitud Internacional WO 2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.); WO 2004/031182 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.); WO 2002/09706 (Affymax Research Institute); WO 2005/087765 (Arena Pharmaceuticals, Inc); WO 2006/117368 (AKZO NOBEL N.V.); WO 2006/11730 (AKZO NOBEL N.V.); WO 2006/11371 (AKZO NOBEL N.V.) y en el documento WO 2006/117023 (AKZO NOBEL N.V.). El documento US 2002/0147345 y el documento US 6906080 divulgan compuestos útiles en el tratamiento de trastornos de fertilidad.

Existe claramente la necesidad de miméticos de hormonas de bajo peso molecular que activen selectivamente el receptor FSH.

Para lo cual, la presente invención proporciona derivados de dihidrobenzoindazoles.

Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de dihidrobenzoindazol de acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

En la presente, fórmula los grupos R tienen las siguientes definiciones:

R1 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alcoxi(C1-6), heteroarilo (C2-5), cicloalquilo(C3-6); o

5 R1 es heteroarilo (C2-5), opcionalmente condensado con un grupo benzo y opcionalmente sustituido en el grupo heteroarilo o benzo con halógeno o un grupo alquilo(C1-4); o

R1 es heterocicloalquilo (C2-5) o heterocicloalqueno (C2-5), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más flúor, grupos alquilo(C1-2) o grupos alcoxi(C1-3)

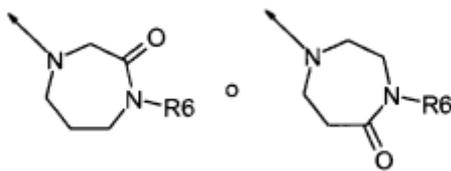
10 R2 es un grupo alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), alcoxi (C1-6), heteroarilo (C2-5), R5-carbonilamino, R5-aminocarbonilo o alquil(C1-4)sulfonilamino. Todos los grupos alquilo de R2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o flúor.

R3 es alcoxi(C1-6) o hidroxilo.

R4 es (di)alquil(C-16)amino; o R4 es pirrolidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo(C1-2); o

15 R4 es diazacicloheptilo, opcionalmente sustituido en el nitrógeno en posición 4 con alquil(C1-6)carbonilo o cicloalquil(C3-6)carbonilo; o

R4 es



R5 es heteroarilo(C2-5) o alquilo(C1-6), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o halógenos; o

20 R5 es heterocicloalquil(C2-5)alquilo(C1-4), estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo(C1-4) o (di)alquil(C1-4)aminoalquilo(C1-4).

R6 es alquilo(C1-6).

25 Los compuestos de dihidrobenzoindazol de acuerdo con la presente invención son potentes activadores del receptor de FSH y se pueden usar con los mismos fines clínicos que FSH nativo, ya que se comportan como agonistas, con la ventaja de que se pueden preparar de forma sintética, pueden mostrar propiedades de estabilidad alterada y se puede administrar de manera diferente.

De este modo, los agonistas del receptor de FSH de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos de fertilidad, por ejemplo, estimulación ovárica controlada y procedimientos de IVF.

30 El término alquilo(C1-4) tal y como se usa en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tienen 1-4 átomos de carbono, que son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

El término alquilo(C1-2) tal y como se usa en la definición significa un grupo alquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, que son metilo o etilo.

35 El término alquilo(C1-6) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tienen 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren los grupos alquilo(C1-5), siendo alquilo (C1-4) el más preferido.

El término alqueno(C2-6) significa un grupo alqueno ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo y n-pentenilo.

El término alquino(C2-6) significa un grupo alquino ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo o n-pentinilo.

40 El término alcoxi(C1-6) significa un grupo alcoxi que tiene 1-6 átomos de carbono, presentando el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi(C1-3).

El término alcoxi(C1-4) significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, presentando el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El término alcox(C1-3) significa un grupo alcoxi que tiene 1-3 átomos de carbono, presentando el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 El término heteroarilo(C2-5) significa un grupo aromático que tienen 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, tal como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo o furilo. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, tiazolilo, furilo y piridinilo. El grupo heteroarilo(C2-5) puede estar unido por medio de un átomo de carbono o un nitrógeno, si resulta viable. Los grupos heteroarilo que contienen N incluyen sus correspondientes derivados de N-óxido cuando resulta apropiado.

10 El término alquilsulfonilamino(C1-4) significa un grupo alquilsulfonilamino, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido con anterioridad.

El término (di)alquil(C1-6)amino según se usa en la presente memoria significa un grupo amino, monosustituido o disustituido con grupo(s) alquilo, que contienen cada uno 1-6 átomos de carbono y que tienen el mismo significado que se ha definido con anterioridad.

15 El término (di)alquil(C1-4)amino tal y como se usa en la presente memoria significa un grupo amino, monosustituido o disustituido con grupo(s) alquilo, que contienen cada uno 1-4 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se ha definido con anterioridad.

20 El término (di)alquil(C1-4)aminoalquilo(C1-4) tal y como se usa en la presente memoria significa un grupo (di)alquilamino, cuyo(s) grupo(s) alquilo contiene(n) 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente, conectado con el grupo amino a un grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido con anterioridad.

El término alquil(C1-6)carbonilo significa un grupo alquilcarbonilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido con anterioridad.

25 El término cicloalquilo(C3-6) significa un grupo cicloalquilo que tienen 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, etilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término cicloalquil(C3-6)carbonilo significa un grupo cicloalquilcarbonilo, cuyo grupo cicloalquilo contiene 3-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido con anterioridad.

30 El término heterocicloalquilo(C2-5) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2-5 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, incluyendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos por medio de un nitrógeno, si resulta viable, o un átomo de carbono. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Los más preferidos son azaciclobutilo, morfolinilo, pirazinilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo. Heteroátomos preferidos son N o O.

35 El término heterocicloalquenilo(C2-5) significa un grupo heterocicloalquenilo que tiene 2-5 átomos de carbono, incluyendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos por medio de un nitrógeno, si resulta viable, o un átomo de carbono. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Los grupos heterocicloalquilo preferidos son 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo y 3,5-dihidro-2H-piran-4-ilo.

40 El término heterocicloalquil(C2-5)alquilo(C1-4) significa un grupo heterocicloalquilalquilo, cuyo grupo heterocicloalquilo contiene 2-5 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo significado que se ha definido con anterioridad y cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido con anterioridad.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

45 El término "sustituido" significa que uno o más hidrogeno sobre el átomo designado están sustituidos con una selección a partir del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución tenga como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son únicamente permisibles si dichas combinaciones tienen como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que sea suficientemente robusto para soportar el aislamiento, en un grado útil de pureza, a partir de una mezcla de reacción, y formulación para dar lugar a un agente terapéutico eficaz.

50 La expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos específicos, radicales o restos.

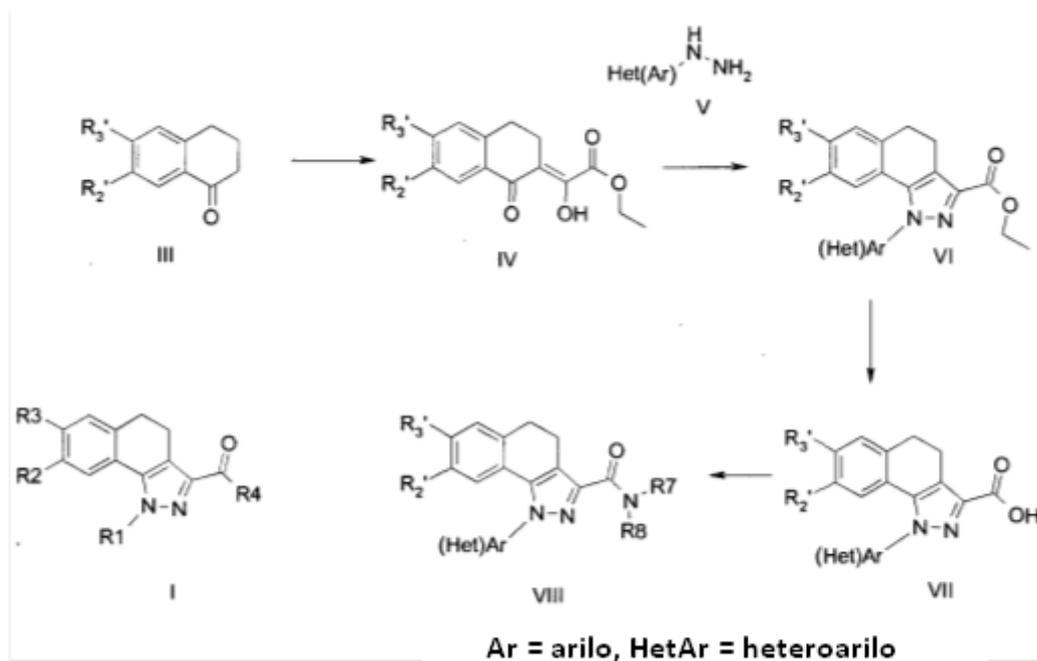
En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de unión es en el último grupo.

La expresión sal farmacéuticamente aceptable representa esas sales que son, dentro del alcance del juicio médico,

- apropiadas para su uso en contacto con los tejidos humanos y animales inferiores sin incluir toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están proporcionados con una proporción razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o de forma separada por medio de reacción de la función de base libre con un ácido mineral apropiado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares. Se puede hacer reaccionar la función ácida con una base orgánica o mineral, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.
- 5 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en los cuales el sustituyente en los grupos alquilo en R2 es uno o más hidroxilos.
- En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en los cuales R2 es alcoxi(C1-6), heteroarilo(C-25), R5-carbonilamino o alquil(C1-4)sulfoamino.
- La invención también se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R2 es alcoxi(C1-4).
- 15 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R3 es metoxi.
- En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R4 es 1,4-diazacicloheptilo, opcionalmente sustituido en el nitrógeno en la posición 4 con alquil(C1-4)carbonilo o cicloalquil(C3-6)carbonilo.
- En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R4 es di[alquil(C1-6)]amino.
- En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R1 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alcoxi(C1-6), heteroarilo(C2-5), cicloalquilo(C3-6); o
- 20 R1 es heteroarilo(C2-5), opcionalmente condensado con un grupo benzo.
- La invención también se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R1 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, nitroalquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alcoxi(C1-6) o cicloalquilo(C3-6) o R1 es tienilo.
- La invención también se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R5 es heteroarilo(C2-5), heterocicloalquil(C2-5)alquilo(C1-4), el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo(C1-4) o (di)[alquil(C1-4)]aminoalquilo(C1-4).
- 25 La invención también se refiere a esos compuestos en los cuales todas las definiciones específicas para R1 a R6 en varios aspectos de la invención como se ha definido anteriormente tienen lugar en cualquier combinación dentro de la definición del compuesto de dihidrobenzoindazol de Fórmula I.
- 30 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la que R5 es heteroarilo(C2-5), heterocicloalquil(C2-5)alquilo(C1-4), el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo(C1-4) o (di)[alquil(C1-4)]aminoalquilo(C1-4).
- Todos los compuestos de la invención tienen un EC₅₀ de menos que 10 µM.
- En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un EC₅₀ de menos de 1 µM. En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un EC₅₀ de 100 mM o menos.
- 35 El término EC₅₀ significa la concentración del compuesto de ensayo que suscita la estimulación media máxima (50 %) en comparación con el máximo efecto del compuesto que se puede conseguir. pEC₅₀ es el log negativo de EC₅₀. Los valores se pueden determinar, por ejemplo, en una estirpe celular sometida a transfección con un gen de receptor de FSH y sometida a co-transfección con un elemento sensible a cAMP/promotor que dirige la expresión de un gen indicador. Para la determinación se puede usar un programa de soporte lógico tal como MathIQ (versión 2.0, ID Business Solutions Limited).
- 40 Los derivados de 4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida de acuerdo con la estructura general I, en la cual los sustituyentes R1-R6 son como se ha definido anteriormente, están disponibles por medio de los métodos generales conocidos en la bibliografía química (R.W. Hamilton, J. Het. Chem 13, 545 (1976)). Se han aplicados estos métodos desde entonces para la construcción de compuestos relacionados en forma de antagonistas de canabinoides, anti-inflamatorios y agentes anti-proliferación (G. Murineddu, S. Ruiu, J-M. Mussinu, G. Loriga, G.E. Grella, M.A.M. Carai, P. Lazzari, L. Pani, G.A. Pinna, Bioorg. Med. Chem. 13, 3309 (2005); J. M. Mussinu, S. Ruiu, A. C. Mule, A. Pau, M.A.M. Carai, G. Loriga, G. Murineddu, G. A. Pinna, Bioorg. Med. Chem. 11, 251 (2003); Sanofi-Synthelabo WO200132663; Searle & Co, documento US 3940418, documento GB1382-773; Pharmacia Corp.
- 50 documento WO2003024935; G. A. Pina, M.A. Pirisi, J-M Mussinu, G. Murineddu, G. Loriga, A. Pau, G. E. Grella, II Pharmaco 58, 749 (2003)).
- Generalmente, se usan las tetralonas de tipo III (véase Esquema I) como materiales de partida y condensación de

5 estos con ésteres de oxalato en condiciones básicas apropiadas, bien conocidas por los expertos en la técnica, proporcionan 2-oxo-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo de estructura general IV (que generalmente existen en sus formas de enolato, y se aíslan ocasionalmente como sales de metal alcalino). La reacción de IV con hidrazinas de arilo sustituidas e hidrazinas de heteroarilo en condiciones apropiadas conduce a ésteres 4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxílicos (VI). Éstos, tras saponificación (VI→VII) y tratamiento con aminas, en condiciones de amidación bien conocidas, conduce a las amidas requeridas de estructura general VIII.

Esquema I



10 Los sustituyentes R2-R3 ya pueden estar presentes en el material de partida III y se pueden transportar sin cambios a través de la síntesis. En ese caso, R2'-R3' es igual a R2-R3. Con el fin de diversificar los sustituyentes R2-R3 sobre el resto fenilo de los derivados de fórmula general I (o VIII) los átomos de halógeno (preferentemente bromo y yodo) pueden servir como funcionalidades enmascaradas (R2'-R3') que, en etapas posteriores, se convierten en diferentes sustituyentes diana (R2-R3), por ejemplo, por medio de litiación seguido de reacción con los reactivos electrófilos para generar carboxilatos, carboxaldehídos (que sirven como precursores de olefinas por medio de la reacción de Wittig posterior, o para aminas por medio de aminación reductiva) o grupos hidroximetilo (y éteres derivados y ésteres).

15 Alternativamente, se puede emplear cualquier halógeno (R2'-R3') como sustratos reactivos en reacciones organometálicas bien conocidas tal como los protocolos de Ullmann, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck y Buchwald para crear nuevos enlaces carbono-carbono individuales, enlaces dobles y triples, enlaces de carbono y nitrógeno (derivados de anilina) y nitrilos (A. Suzuki, Chem. Comm. 4759 (2005); Bach y col., Tetrahedron 61, 2245 (2005); Rossi y col. Synthesis 2419 (2004); Muci y Buchwald, Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O bond formation, en Topics in current Chemistry-Cross-coupling Reactions, Vol. 219, N. Miyaura., Ed., Springer Verlag, Heidelberg, 131-209 (2002); Hartwig, Palladium-catalyzed Amination of Aryl Halides and Related Reactions, en Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol 1, 1051-1096 (2002), E. Negishi Ed., J. Wiley & Sons: New York; Schlummer y col., Advanced Synthesis and Catalysis 346 (13-15), 1599 (2004); Transition Metals for Organic Synthesis, M. Beller, C. Bolm Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, Alemania). Éstos, a su vez, pueden servir como sustratos para la funcionalización posterior, tal como mono- y dihidroxilación (a partir de alquenos) o conversión en triazoles (a partir de acetilenos; "química de clic" y en tetrazoles (a partir de nitrilos).

20 Los grupos OH fenólicos desenmascarantes, por ejemplo, escisión selectiva de éteres de isopropóxido (en R2'-R3') con reactivos electrófilos tales como BCl3, seguido de conversión en ésteres de sulfonato reactivos (por ejemplo, triflatos) permite la introducción de estructuras heterocíclicas por medio de ácidos heteroaril borónicos o derivados de organoestaño, análogos a los protocolos anteriormente mencionados que comienzan a partir de grupos arilo halogenado. La conversión de halógenos de arilo (en R2'-R3') en ácido borónicos (ya sea por medio de litiación o transición de boración mediada por metal), seguido de oxidación, proporciona un medio para introducir funcionalidades de oxígeno alternativas, bien conocido por los expertos en la técnica. Las funciones fenólicas que surgen de los éteres de alcóxido desprotegidos (en R2'-R3') también se pueden usar para la formación de éteres de arilo-arilo y arilo-heteroarilo por medio de acoplamiento con mediación de Cu con ácido borónicos y haluros de (hetero)arilo. El significado y la aplicación de estas reacciones se explica ampliamente en algunas fuentes de la

bibliografía remarcadas a continuación.

5 Los triflatos fenólicos (R2'-R3') se pueden emplear (similarmente a como se ha descrito para los bromuros de arilo, *vide supra*) para la introducción de funcionalidades de amina y amida (en R2'-R3') por medio de acoplamiento mediado con paladio de cualesquiera carbamatos, carbonamidas, iminas y amidas de sililo en procesos conocidos como reacciones de aminación de Buchwald-Hartwig. Alternativamente, los grupos nitro introducidos en una etapa preliminar de la síntesis (R2'-R3') permiten la preparación de moléculas diana de estructura general I que incorporan funcionalidades amina y amida.

10 Las tetralonas (III) usadas como materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o son accesibles por medio de procedimientos de bibliografía bien conocidos. Un intervalo de hidrazinas de arilo y heteroarilo son materiales disponibles comercialmente y debido a que se necesitan las que son muy específicas, se describen procedimientos en la bibliografía que los convierten en disponibles de varias formas apropiadas, tales como diazotación y reducción posterior de la sal de diazonio (J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers in: Organic Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 2001) con sales metálicas de baja valencia de reductores inorgánicos tales como sulfito, por medio de sustitución mediada con organolitio con azodicarboxilatos seguido de descarboxilación (Bayer Pharmaceutical Corporation, WO 2007027842) por medio de acoplamiento con mediación de organometal de hidrazina protegida con Boc (L. Jiang, X. Lu, H. Zhang, Y. Jiang, D. Ma, J. Org. Chem. 74, 4542 (2009)) por medio de sustitución de halógenos reactivos directamente con hidrazina (H. Beyer, S. Melde, Journal Prakt. Chem. 24 (1), 91 (1964)), o por medio de aminación electrófila de aminas aromáticas y heteroaromáticas (C. Galves, F. García, J. Heterocyclic Chem. 21, 393 (1984); E. Colvin, G. Kirby, A. Wilson, Tetrahedron Lett. 23, 3835 (1982); Y. Shen, G. K. Friestad, J. Org. Chem. 67, 6236 (2002).

Los compuestos de la invención pueden formar hidratos y solvatos. Se sabe, por parte de los expertos en la técnica, que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una disolución con un disolvente orgánico apropiado. Los compuestos de la invención incluyen los profármacos, hidratos o solvatos de los compuestos listados.

25 Se proporciona una discusión de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series and in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo un precursor de fármaco) que se transforma in vivo para dar lugar a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto. La transformación puede ocurrir por varios mecanismos (por ejemplo, procesos metabólicos o químicos), tal como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión del uso de profármacos por parte de T. Higuchi y W. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

35 Pueden existir uno o más compuestos de la invención en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe las formas tanto solvatada como no solvatada. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con uno o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato es susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba solvatos de fase de disolución como susceptibles de aislamiento. Ejemplos no limitantes de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

45 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula I incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", según se emplea en la presente memoria, indica sales formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene un resto básico, tal como, pero sin limitarse a, un resto de piridina o imidazol y un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" que se usa en la presente memoria. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Se pueden formar las sales de los compuestos de Fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

55 Los compuestos de Fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existen con formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención engloba todos los isómeros geométricos. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis- como trans-, así como las mezclas, quedan englobadas dentro del ámbito de la invención.

Se pueden separar las mezclas diastereoméricas para dar lugar a diastereómeros individuales sobre la base de sus diferentes físicas y químicas por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de cromatografía y/o cristalización fraccionada. Se pueden separar los enantiómeros por medio de conversión de la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por medio de reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, una sustancia auxiliar tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereoisómeros y conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. De igual forma, parte de los compuestos de Fórmula I pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros se pueden separar por medio del uso de una columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de Fórmula I puedan existir en diferentes formas tautómeras y todas ellas quedan englobadas dentro del ámbito de la presente invención. De igual forma, por ejemplo, las formas ceto-enol e imina de los compuestos quedan incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como también las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tal como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos sobre varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas de rotámeros, atropisómeros y formas de diastereoisómeros, se contemplan dentro del ámbito de la presente invención, ya que son isómeros de posición. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por parte de IUPAC 1974 Recommendations. Se pretende que el uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, aplique de igual forma a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros de posición, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

La presente invención también engloba los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, pero por el hecho de que se sustituyen uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos, que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Determinados compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) (por ejemplo los marcados con ^3H , ^{14}C , ^{18}F y ^{11}C) son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuesto. Particularmente, se prefieren los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, 2H) puede permitir determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una estabilidad metabólica mayor (por ejemplo, mayor semi-vida in vivo o menores requisitos de dosificación) y además puede resultar preferido en algunas circunstancias. Generalmente, se pueden preparar los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I) por medio de los siguientes procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, por medio de sustitución de reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente y apropiado.

Se ha descubierto que los compuestos de dihidrobenzoindazol de la invención estimulan el receptor de FSH. Los métodos para determinar la unión de receptor, así como los ensayos *in vivo* e *in vitro* para determinar la actividad biológica, de gonadotropinas se conocen bien. En general, se incubaba un receptor expresado con el compuesto objeto de ensayo y se mide la unión o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Para medir la respuesta funcional, se expresa ADN aislado que codifica el gen receptor de FSH, preferentemente el receptor humano, en células anfitrionas apropiadas. Dicha célula podría ser la células de ovario de hámster chino, pero también otras células resultan apropiadas. Preferentemente, las células son de origen de mamífero (Jia y col, Mol. Endocrin. 5, 759-776, (1991)).

Los métodos para construir estirpes celulares que expresan el receptor FSH recombinante se conocen bien en la técnica (Sambrook y col, Molecular Cloning; a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor). La expresión del receptor se logra por medio de expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para la mutagénesis dirigida a un sitio, ligado de secuencias adicionales, PCR y construcción de sistemas de expresión apropiados, por el momento, se conocen bien en la técnica. Se pueden construir, por vía sintética, partes o la totalidad del ADN que codifica la proteína deseada, usando técnicas de fase sólida convencionales, preferentemente para incluir los sitios de restricción para la facilidad de ligado. Se pueden proporcionar elementos de control apropiados para la transcripción y translación de la secuencia de codificación incluida en las secuencias de codificación de ADN. Como bien se sabe, ahora los sistemas de expresión están disponibles y son compatibles con un amplia variedad de anfitriones, incluyendo anfitriones procariotas, tales como bacterias y anfitriones eucariotas tales como levaduras, células vegetales, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

Posteriormente, se incuban las células que expresan el receptor con el compuesto de ensayo para observar la unión del compuesto de ensayo, o la estimulación de una respuesta funcional.

Alternativamente, las membranas de las células aisladas que contienen el receptor se pueden usar para medir la unión del compuesto de ensayo.

- 5 Para la medición de la unión, se pueden usar los compuestos radioactivos o fluorescentes. Dichos compuestos también son parte de la invención.

En la alternativa, también se pueden llevar a cabo ensayo de unión de competición.

- 10 Otro ensayo implica el control de los compuestos agonistas de receptor FSH por medio de determinación de la acumulación cAMP mediada por receptor. De este modo, dicho método implica la expresión del receptor en una célula anfitriona y la exposición de la células al compuesto de ensayo. Posteriormente, se mide la cantidad de cAMP. El nivel de cAMP aumenta, por medio del efecto estimulador del compuesto de ensayo tras la unión al receptor.

Para la medición de la actividad intrínseca se pueden usar FSH recombinante humano como compuesto de referencia.

- 15 Además de la medición directa de por ejemplo los niveles de cAMP en la célula expuesta, se pueden usar estirpes celulares que además de la transfección de ADN que codifica el receptor FSH también se sometan a transfección con un segundo ADN que codifica un gen indicador, cuya expresión responde al nivel de cAMP. Dichos genes indicadores podrían ser susceptibles de inducir cAMP o podrían construirse de tal manera que están conectados a los nuevos elementos de respuesta cAMP. En general, la expresión del gen indicador se podría controlar por medio de cualquier elemento de respuesta que reaccione con los niveles variables de cAMP. Los genes indicadores apropiados son, por ejemplo, LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína fluorescente verde. Los principios de dichos ensayos de transactivación se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en Stratowa, Ch., Himmler, A. y Czernilofsky, A.P., Curr. Opin. Biotechnol., 6, 574-581 (1995).
- 20

- 25 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de dihidrobenzoindazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que tiene la fórmula general I en una mezcla con sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las sustancias auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para sus receptores.

- 30 Las composiciones incluyen, por ejemplo, las de administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, loca o rectal, apropiada y similares, todas en formas de dosificación unitaria para sus administración.

Para administración oral, se puede presentar el principio activo en forma de unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, disoluciones, suspensiones y similares.

- 35 Para administración parenteral, se puede presentar la composición farmacéutica de la invención en recipientes de dosificación unitaria o múltiple, por ejemplo, líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales sellados y ampollas y también se puede almacenar en estado seco y congelado (liofilizado) que requiere únicamente la adición de un excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, antes de su uso.

- 40 Mezclado con dichas sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe en la referencia convencional, Gennaro, A. R. y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente la Parte 5: Fabricación Farmacéutica), se puede comprimir el agente activo para dar lugar a unidades de dosificación sólidas, tal como píldoras, comprimidos o se puede procesar para dar lugar a cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables se puede aplicar el agente activo en forma de composición de fluidos, por ejemplo como preparación de inyección, en forma de una disolución, suspensión, emulsión, o en forma de pulverización, por ejemplo, pulverización nasal.

- 45 Para preparar las unidades de dosificación sólida, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Excipiente apropiados con los que se puede administrar el agente activo de la invención incluyen lactosa, tal como, derivados de celulosa y similares, o sus mezclas, usados en cantidades apropiadas. Para administración parenteral, se pueden usar suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas y disoluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes farmacéuticamente aceptables y/o agentes humectantes, tales como propilenglicol o butilenglicol.
- 50

La invención además incluye una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente, en combinación con un material de envasado apropiado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el uso de la composición para el uso que se ha descrito con anterioridad.

La composición farmacéutica podría también incluir agentes terapéuticamente activos adicionales, en particular los

que se usan en el mismo régimen. Dichos agentes incluyen, pero sin limitarse a, otros agonistas de gonadotropina y moduladores de GnRH.

De este modo, la invención también incluye una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente que además comprende al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

- 5 La dosis exacta y régimen de administración del principio activo, o una de sus composiciones farmacéuticas, puede variar con el compuesto particular, la ruta de administración y la edad y estado del sujeto individual al cual se administra el medicamento.

10 En general, la administración parenteral requiere dosificaciones más bajas que los métodos de administración que dependen más de la absorción. No obstante, una dosificación apropiada para humanos puede ser 0,05-25 mg por kg de peso corporal. Se puede presentar la dosis deseada como una dosis o como sub-dosis múltiples administradas a intervalos apropiados durante el día, o, en caso de receptor hembra, en forma de dosis a administrar a intervalos diarios apropiados durante el ciclo menstrual. La dosificación así como también el régimen de administración pueden diferir entre un receptor macho y uno hembra.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en terapia. Se pueden usar con los mismos fines clínicos que el FSH nativo.

Otro aspecto de la invención reside en el uso de compuestos de dihidrobenzoindazol que tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos que responden a los mecanismos con mediación del receptor FSH, preferentemente para el tratamiento de trastornos de fertilidad. De este modo, se puede administrar a los pacientes que lo necesitan cantidades apropiadas de acuerdo con la invención.

- 20 En otro aspecto la invención reside en el uso de compuestos de dihidrobenzoindazol que tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la infertilidad. En particular, los compuestos se pueden usar para inducir ovulación (OI) o en protocolos de estimulación ovárica controlada (COS).

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

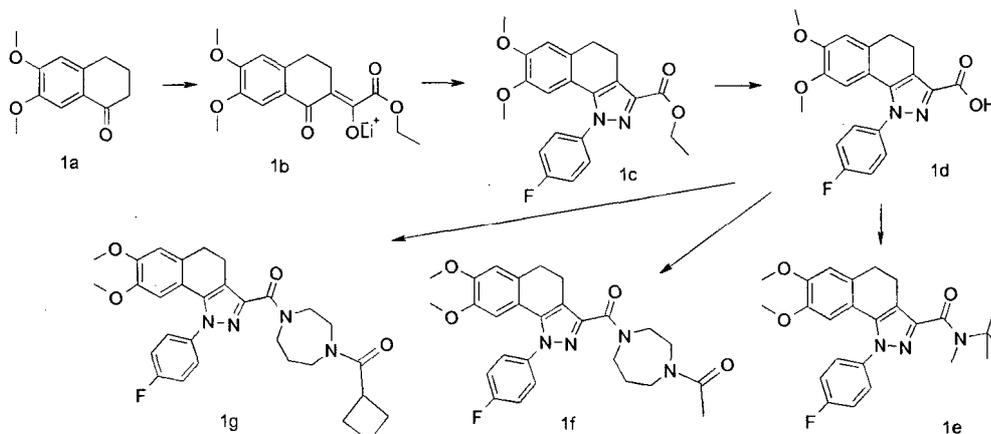
25 **Comentarios generales**

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos: DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, DMF = N,N-dimetil-formamida, DME = 1,2-dimetoxietano, THF = tetrahidrofurano, Boc = t-butoxicarbonilo, NMP = N-metilpirrolidona, TBTU = tetrafluoro-borato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrabutiluronio, hexafluorofosfato, DMAP = 4-(dimetilamino)piridina.

- 30 Se generaron los nombres de los productos finales descritos en los ejemplos usando el programa Chem Draw Ultra. Se llevaron a cabo reacciones de microondas en un horno de microondas de Biotage (modelo: Initiator) con un dispositivo automático de tomas de muestras.

Se llevó a cabo Cromatografía en Capa Fina (TLC) en un gel de sílice 60 F₂₅₄ con placas de TLC Merck (5 x 10 cm).

Ejemplo 1

N-ter-butil-1-(4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **1e**1(4-(1-(4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carbonil-1,4-diazepan-1-il)etanona **1f**5 (4-ciclobutanocarbonil)-1,4-diazepan-1-il)(1-(4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)metanona **1g**

Sobre una disolución de 1,47 g de 6,7-dimetoxitetralona y 1,1 ml de oxalato de dietilo en 30 ml de éter dietílico, se añadió gota a gota en 5 minutos, una disolución de 0,8 ml de hexametil disilazida de litio de 1 M en THF. Se agitó la mezcla durante 16 horas adicionales. Se filtró el precipitado de sal de litio y se lavó con éter dietílico para proporcionar 2,2 g de **1b** en forma de sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS-ESI: $[M+H]^+$ 261,22.

Se agitó durante varias horas una suspensión de 517 mg de **1b** y 300 mg de hidrocloreuro de 4-fluorofenil hidrazina en 13 ml de ácido acético a temperatura ambiente y posteriormente se calentó en un baño de aceite durante 16 horas a 80 °C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en 40 ml de agua. Se filtró el sólido formado, se lavó con agua y etanol y se secó a vacío (50 °C) para proporcionar 480 mg de **1c** en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 397,07.

RMN(CDCl₃) δ 1,44 (t, 3, CH₃), 2,95, 3,07 (2 x t, 4, 2x CH₂), 3,42, 3,88 (2x s, 6, 2x OCH₃), 4,45 (q, 2 OCH₂), 6,25, 6,85 (2x s, 2, 2xAr-H), 7,21 y 7,54 (2xm, 4, Ar(F)-H).

Se mezcló una suspensión de 500 mg de **1c** de dioxano con 4 ml de NaOH 4 N. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas y posteriormente se concentró a aproximadamente 10 ml de volumen. Posteriormente, se añadieron 20 ml de agua y se acidificó la disolución hasta pH 2 por medio de adición de HCl 1N. Se filtró el producto que precipitó y se secó, para proporcionar 463 mg de **1d**. MS-ESI: $[M+H]^+$ 369,03.

Se agitó una disolución de 98 mg de **1d**, 125 mg de HATU, 220 μ l de DiPEA y 130 μ l de N,2-dimetilpropan-2-amina en 60 ml de diclorometano a temperatura ambiente, hasta completar (tlc). Se lavó la fase orgánica con ácido cítrico acuoso de 5 % y agua y posteriormente se secó y se concentró. Se purificó el producto puro por medio de cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo). Esto proporcionó 102 mg de **1e**.

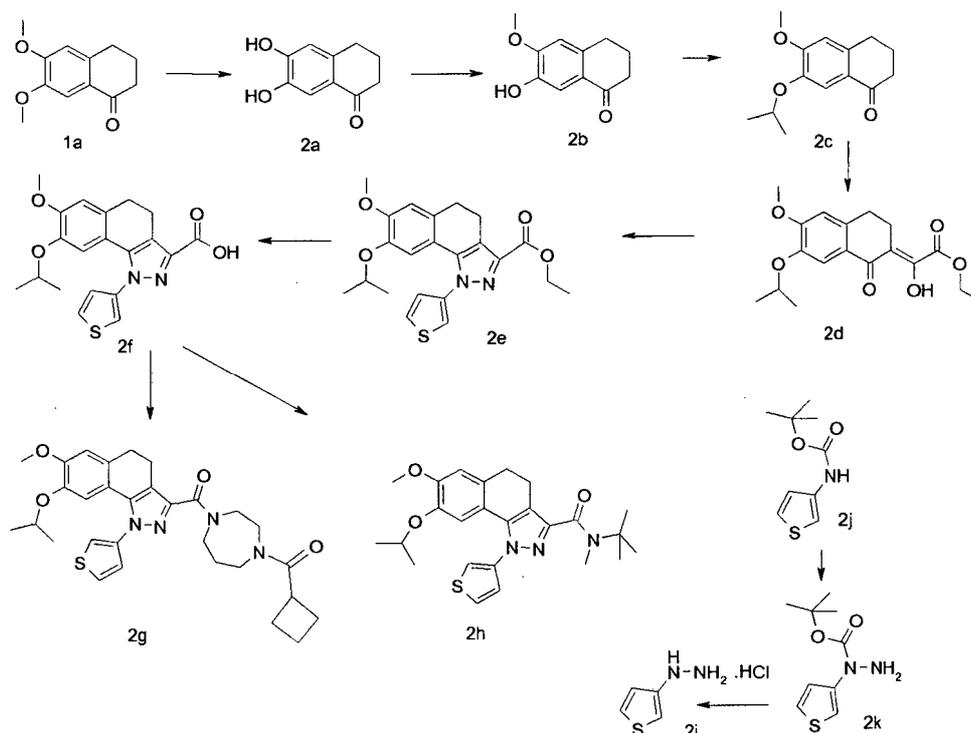
RMN(CDCl₃) δ 1,54 (s, 9, tercC₄H₉), 2,86 y 2,92 (2x m, 4, 2x CH₂), 3,11 (s, 3, NCH₃), 3,43 y 3,88 (2x s, 6, 2x OCH₃), 6,28 y 6,81 (2x s, Ar-H), 7,20 y 7,52 (2xm, r, Ar(F)H). MS-ESI: $[M+H]^+$ 438,17.

De manera similar, se preparó:

1f: RMN (CDCl₃) δ 1,91 y 2,05 (2x m, 2, CH₂), 2,18 (s, 3, acetilo), 3,45 y 3,90 (2xs, 6, 2x OCH₃), 3,52-4,08 (a m, 8, 4x CH₂), 6,30 y 6,82 (d + as, 2, Ar-H), 7,22 y 7,53 (2x m, 4, Ar(F)H). MS-ESI: $[M+H]^+$ 493,23.

1g: RMN (CDCl₃) δ 1,80-2,45 (a m, 4x, CH₂), 3,30 (m, 1 CH), 3,40-4,02 (a m, 8, 4x CH₂), 3,46 y 3,90 (2 x s, 6, 2xOCH₃), 6,30 y 6,82 (2x doble s, 2, AR-H, rotámeros), 7,21 y 7,51 (2xm, 4, Ar(F)H). MS-ESI: $[M+H]^+$ 533,28.

Ejemplo 2

**N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida 2h****(4(ciclobutanocarbonil)-1,4-diazepan-1-il)(8-isopropoxi-7-metoxi-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)metanona 2g**

5

Se preparó 6-metoxi-7-isopropoxi-1-tertralona por medio de una modificación de una prescripción de la bibliografía (R. Beugelmans, J. Chastanet, H. Ginsbur, L. Quintero-Cortés, G. Roussi, J. Org. Chem. 50, 4933 (1985)). Se trató una suspensión de 15 g de 6,7-dimetoxitetralona **1a** de diclorometano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con 19 ml de tribromuro de boro. Se retiró el dispositivo de enfriamiento y se agitó la mezcla durante dos horas a temperatura ambiente y posteriormente se verito en 400 ml de agua-hielo. Posteriormente, se añadieron 10 ml de HCl 2 N y 500 ml de acetato de etilo y se agitó la mezcla durante 1/2 hora adicional. Se separó la fase orgánica, se lavó varias veces con NaCl, se secó y se concentró, para proporcionar 12 g de **12a** en forma de sólido rosa.

10

RMN(DMSO- d_6) δ 1,94 (m, 2 CH₂), 2,43 (t, 2, CH₂), 2,73 (t, 2, CH₂), 6,62 y 7,22 (2x s, 2, Ar-H).

15

Se agitó una disolución de 11,5 g de **2a** y 9 g de K₂CO₃ en 100 ml de DMF durante 15 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se añadieron 4 ml de yoduro de metilo. Se continuó la agitación durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 600 ml de agua y se añadió yoduro de metilo. Se continuó la agitación durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 600 ml de agua y se acidificó la reacción por medio de adición de HCl 6 N,, hasta pH 4. Se sometió a extracción el producto en acetato de etilo. Se lavó varias veces el extracto orgánico con agua, se secó y se concentró. Se purificó el producto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 6,5 g de **2b**; RMN(DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1, OH), 7,24 y 6,84 (2x s, 2, Ar-H), 3,83 (s, 3, OCH₃), 2,82 (t, 2, CH₂), 2,48 (t, 2, CH₂), 1,98 (m, 2, CH₂).

20

Se agitó una mezcla de 5,2 g de **2b** y 12 g de K₂CO₃ en 30 ml de DMF durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron 50 ml de bromuro de isopropilo y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas adicionales a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en 200 ml de agua y se sometió el producto a extracción con acetato de etilo. Se lavó dos veces el extracto con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 6,2 g de **2c**. MS-ESI: [M+H]⁺ 235,16. RMN δ (CDCl₃): δ 1,38 (d, 6, isoC₃H₇), 2,11 (m, 2, CH₂), 2,61 (t, 2, CH₂), 2,89 (t, 2, CH₂), 3,91 (s, 3, OCH₃), 4,62 (m, 1, CH), 6,67 y 7,53 (2x s, 2, Ar-H).

25

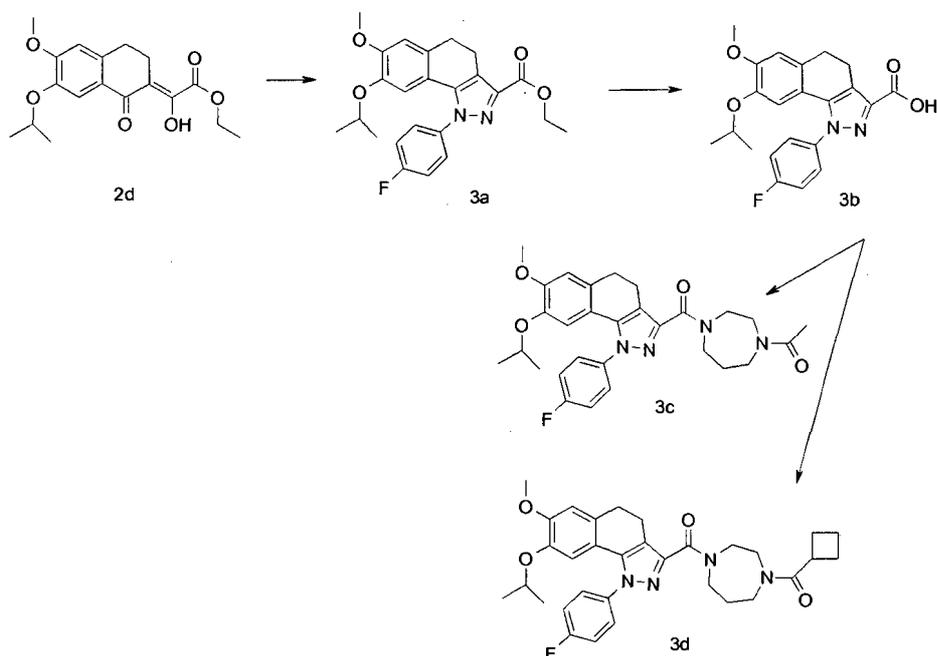
Se trató una disolución de 5,95 g de **2c** y 4,27 g de oxalato de dietilo en 95 ml de éter dietílico seco (bajo atmósfera de N₂) con 29,2 ml de una disolución 1 M de bistrimetilsilil amina de litio en THF. Se agitó la mezcla durante 1 hora y posteriormente se añadieron 50 ml de acetato de etilo, seguido de 100 ml de HCl 1N. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos y se sometió el producto a extracción con acetato de etilo. Se lavó dos veces el extracto con agua, se secó, se concentró y se purificó el material aislado de este modo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 7,65 g de **2d**. RMN (CDCl₃)

30

δ 1,42 (d y t, 9, OCH₂CH₃ y isoC₂H₇), 2,83 (m, 2, CH₂), 2,97 (t, 2, CH₂), 3,92 (s, 2, OCH₃), 4,38 (q, 2, OC₂H₅), 4,63 (m, 1, CH), 6,69 y 7,51 (2x s, 2, Ar-H).

- 5 Se calentó una mezcla de 97 mg de **2d**, 144 mg de **2i**, 10 mg de pTsOH y 5 ml de etanol absoluto en un reactor de microondas durante 40 minutos a 100 °C. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con 20 ml de NaHCO₃ acuoso de 5 % y se sometió a extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, se secó, se concentró y se purificó el residuo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 40 mg de **2e**; R_f (heptano/acetato de etilo 3/2), 0,40 RMN (CDCl₃): δ 1,18 (d, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₂), 2,91 y 3,08 (2x m, 4, 2x CH₂), 4,02 (m, 1, CH), 4,43 (q, 2, OCH₂), 3,87 (s, 3, OCH₃), 6,41 y 6,81 (2x s, 2, Ar-H), 7,23 y 7,44 y 7,52 (3x m, 3, tiofeno-H).
- 10 Se preparó una disolución de cloroamina en éter por medio de adición de 2,2 ml de amoníaco concentrado con agitación suficiente a una mezcla de 40 ml de éter dietílico y 18 ml de blanqueador (cloro activo de 4 %) a 0 °C. Tras agitación durante 15 minutos, se decantó la capa de éter y se secó sobre CaCl₂ para proporcionar una disolución aproximadamente 0,24 M de cloramina.
- 15 A una suspensión de 320 mg de NaH de 60 % (dispersión en aceite mineral) en 5 ml de DMF, se añadieron 800 mg de **2j**. Se agitó la mezcla durante 1/2 hora a 55 °C y posteriormente se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla, se añadieron gota a gota 20 ml de la disolución de cloramina anteriormente mencionada en éter dietílico. Tras agitar durante 1/2 hora adicional, se diluyó la reacción con 30 ml de agua y se sometió el producto a extracción en acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, se secó y se concentró y se purificó el residuo por medio de cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo) como eluyente, para proporcionar 680 mg de **2k**.
- 20 Se trató una disolución de 400 mg de **2k** en 5 ml de diclorometano seco con 2 ml de HCl 4 N en dioxano. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y posteriormente se concentró, para proporcionar 290 mg de **2i**. R_f (CH₂Cl₂/metanol 9/1) 0,60 (material de partida R_f 0,90). RMN (CDCl₃) δ 1,55 (2, 9, tercC₄H₉), 4,43 (bs, 2, NH₂), 7,12 y 7,20 y 7,37 (3 x m, 3, tiofeno-H).
- 25 Se mezclaron una disolución de 85 mg de **2e** en 5 ml de dioxano y 2 ml de LiOH acuoso 2 N y se calentó durante 5 minutos en un reactor de microondas a 150 °C. Se diluyó la mezcla con 20 ml de agua, se lavó una vez con éter, se acidificó la fase acuosa con HCl 1N y se sometió el producto a extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto dos veces con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 75 mg de ácido **2f**. R_f 0,30 (diclorometano/metanol 9/1).
- 30 Se agitó una mezcla de 41 mg de **2f**, 30 μ l de N-metil-Nterc-butilamina, 100 l de DiPEA y 45 mg de TBTU en 2 ml de diclorometano durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en 10 ml de HCl 0,5 N y se sometió el producto a extracción con diclorometano. Se lavó una vez la fase orgánica con agua, se secó y se concentró. Se purificó el producto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 40 mg de **2h**. R_f 0,60 (tolueno/acetato de etilo 3/2).
- 35 MS-ESI [M+H]⁺ 454,33
- RMN (CDCl₃) δ 7,48, 7,41 y 7,20 (3x m, 3, 3-tienil-H), 6,44 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 4,04 (m, 1, CH), ,86 (s, 3, OCH₃), 3,11 (s, 3, CH₃N), 2,92 y 2,87 (2xm, 4, CH₂CH₂), 1,53 (s, 9, tercC₄H₉), 1,20 (d, 6, isoC₃H₇).
- 40 Se agitó una mezcla de 48 mg de ciclobutil(1,4-diazepan-1-il)metanona, 32 mg de **2f**, 100 μ l de DiPEA y 45 mg e TBTU en 3 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con 15 ml de HCl 0,5 N y se sometió a extracción con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró y se purificó el residuo por medio de cromatografía sobre gel de sílice C18 de fase reversa, usando un gradiente de acetonitrilo/agua como eluyente. Esto proporcionó 44 mg de **2g**; R_f 0,50 (CH₂Cl₂/metanol 9/1). MS-ESI [M+H]⁺ 549,31. RMN (CDCl₃) δ 7,46 (m, 2, tiofeno-H), 7,22 (m, 1, tiofeno-H), 6,81 (2x s, Ar-H rotámeros), 6,48 (2x s, 1, rotámeros Ar-H), 4,04 (m, 1, isoC₃H₇), 3,48-4,0 (m, 8, 4x CH₂), 3,86 (s, 3, OCH₃), 3,29 (m, 1, CH ciclobutilo), 2,52 (m, 4, 2x CH₂), 2,36, 2,18, 2,00, 1,86 (4x m, 8, 4x CH₂), 1,20 (d, 6, isoC₃H₇).
- 45

Ejemplo 3



1 (4-(1-(4-fluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carbonil)-1,4-diazepan-1-il)etanona **3c**

5 (4-(ciclobutanocarbonil)-1,4-diazepan-1-il)(1-(4-fluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)metanona **3d**

Se calentó una mezcla de 120 mg de **2d** y 58 mg de hidrocloreuro de 4-fluorfenil hidrazina en 3 ml de etanol absoluto en un horno de microondas a 155 °C durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró el precipitado, se lavó con etanol frío y se secó, para proporcionar 95 mg de **3a**; Rf (heptano/acetato de etilo 1/1) 0,60 (para **2d** Rf 0,65).

10 RMN (CDCl₃): δ 7,53 (m, 2, Ar(F)H), 7,20 (m, 2, Ar(F)H), 6,81 y 6,21 (2xs, 2, Ar-H), 4,06 (q, 2, CH₂O), 3,90 (m, 1, CH iso C₃H₇), 3,88 (s, 3, OCH₃), 3,10 y 2,93 (2x t, 4, CH₂CH₁), 1,43 (s, 3, OCH₂CH₃), 1,14 (d, 6, isoC₃H₇)

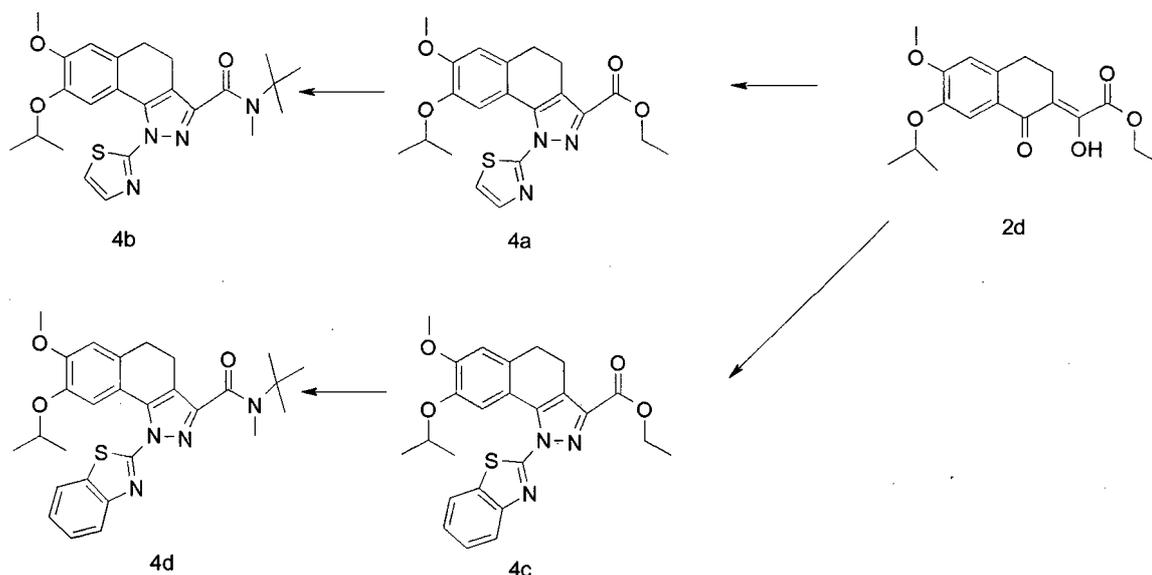
MS-ESI: [M+H]⁺ 425,21.

15 Se mezclaron una disolución de 95 mg de **3a** en 0,5 ml de etanol y 40 mg de KOH en 0,5 ml de agua y se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con 3 ml de agua y se acidificó con HCl 0,5 N hasta pH 3. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y metanol frío y se secó a vacío, para proporcionar 65 mg de **3b**; MS-ESI [M+H]⁺ 397,1. RMN (CDCl₃) δ 1,12 (d, 6, isoC₃H₇), 2,93 y 3,09 (2xt, 4, CH₂CH₂), 3,87 (s, 3, OCH₃), 3,93 (m, 1, CHisoC₃H₇), 7,56 (m, 2, Ar(F)H), 7,23 (m, 2, Ar(F)H), 6,83 y 6,27 (2xs, 2, Ar-H).

20 Se agitó una mezcla de 37 mg de **3b**, 47 mg de HATU, 60 µl de DiPEA y 20 mg de 1-(1,4-diazepan-1-il)etanona en 0,5 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con 3 ml de HCl 0,5 N y se sometió a extracción con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico una vez con NaHCO₃ acuoso de 5 % y se secó y se concentró. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía sobre gel de sílice de fase reversa, usando un gradiente de acetonitrilo/agua, para proporcionar 23 mg de **3c**; MS-ESI [M+H]⁺ 521,5. RMN (CDCl₃) δ 7,48 (m, 2, Ar(F)H), 7,19 (m, 2, Ar(F)H), 6,81 (2xs, 1, rotámeros Ar-H), 6,30 (2xs, 1, rotámeros ArH), 3,97 (m, 1, CHisoC₃H₇), 3,86 (s, 3, OCH₃), 3,52-4,04 (m, 8, CH₂ azepina), 2,90-2,98 (m, 4, CH₂CH₂), 2,14 (2xs, 3, rotámeros de CH₃), 1,87 y 2,03 (2xm, 2, CH₂ azepina), 1,16 (d, 6, isoC₃H₇).

30 De manera similar a como se ha descrito para **3c**, a partir de 37 mg de **3b** y 20 mg de ciclobutil(1,4-diazepan-1-il)metanona, se prepararon 42 mg de **3d**; MS-ESI [M+H]⁺ 561,5. RMN (CDCl₃) δ 7,48 (m, 2, Ar(F)H), 7,20 (m, 2, Ar(F)H), 6,81 (2xs, 1, rotámeros Ar-H), 6,30 (2xs, 1, rotámeros ArH), 3,96 (m, 1, CHisoC₃H₇), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,45-4,00 (m, 8, CH₂ azepina), 3,29 (m, 1, ciclobutil-H), 2,86-3,00 (m, 4, CH₂CH₂), 2,14 (2x s, 3, CH₃ rotámeros), 1,80-2,40 (m, 6, CH₂ ciclobutilo), 1,16 (d, 6, isoC₃H₇).

Ejemplo 4



1-(benzo[d]thiazol-2-il)-N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-caboxamida **4d**

1-(thiazol-2-il)-N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **4b**

5 Se calentó una disolución de 125 de **2d** y 48 mg de 2-hidrazino-1,3-tiazol en 3 ml de ácido acético a 100 °C durante 16 horas. Se vertió la mezcla en agua y se neutralizó por medio de la adición de NaHCO₃ sólido suficiente. Se sometió el producto a extracción con acetato de etilo y se secó y se concentró, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente). Esto proporcionó 90 mg de **4a** en forma de sólido blanquecino.

10 RMN(CDCl₃) δ 1,33 (d, 6, isoC₃H₇), 1,43 (t, 3, CH₃), 2,91 y 3,03 (2x t, 4, CH₂CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,32 (m, 1, CH), 4,46 (q, 2, CH₂), 6,89 y 7,40 (2xs, 2, Ar-H), 7,38 y 7,67 (2x d, 2, tiazol-H). MS-ESI [M+H]⁺ 414,16.

15 Se calentó una mezcla de 84 mg de 4a y 0,8 ml de NaOH acuoso 2 N en 4 ml de etanol a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadieron 5 ml de agua y se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 3 con HCl 0,5 N. Se filtró el precipitado y se secó, para proporcionar 83 mg de ácido carboxílico. MS-ESI [M+h]⁺ 414,16. RMN (DMSO-d₆) δ 1,21 (d, 6, isoC₃H₇), 2,88 (m, 4, CH₂CH₂), 3,80 (s, 3, OCH₃), 4,23 (m, 1, CH), 7,12 y 7,18 (2x s, 2, Ar-H), 7,80 y 7,88 (2x d, 2, tiazol-H).

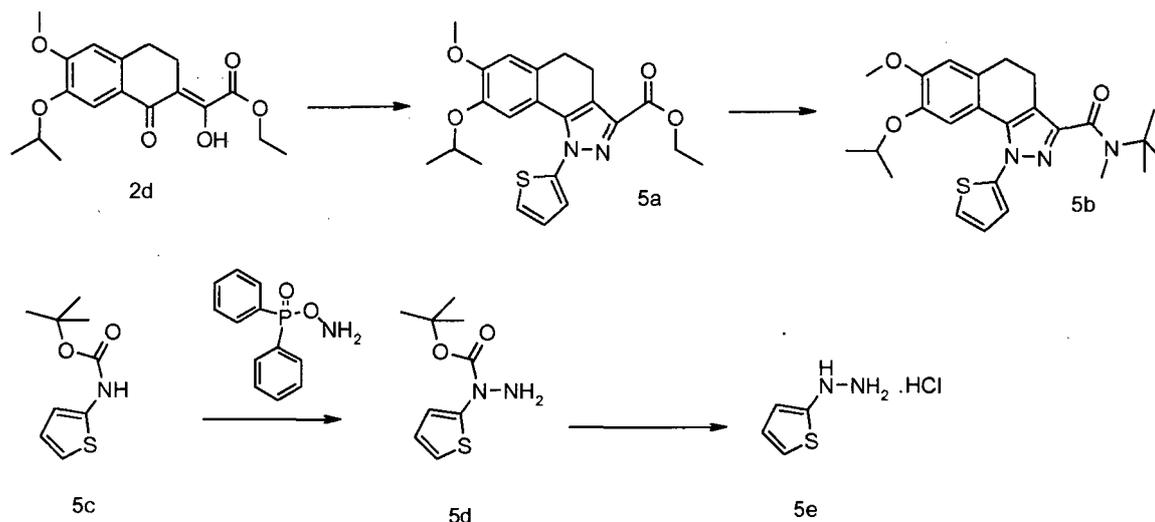
20 Se agitó una mezcla que consistía en 75 mg del ácido carboxílico anteriormente mencionado, 160 µl de DiPEA, 92 mg de TBTU y 0,2 ml de DMF y 2 ml de diclorometano durante 1/2 hora a temperatura ambiente. Se añadieron posteriormente 30 µl de N-metil-terc-butilamina y se prolongó la agitación durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla 10 ml de agua y se sometió el producto a extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica y se concentró y se sometió el producto a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 69 mg de **4b**; MS-ESI: [M+H]⁺ 455,3. RMN (DMSO-d₆) δ 1,23 (d, 6, isoC₃H₇), 1,47 (s, 9, tercC₄H₉), 2,64 y 2,85 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,33 (s, 3, NCH₃), 3,80 (s, 3, OCH₃), 4,10 (m, 1, CH), 7,12 y 7,61 (2x s, 2, Ar-H), 7,73 y 7,78 (2x d, 2, tiazolH).

25 Se calentó una disolución de 103 mg de **2d** y 58 mg de 2-hidrazino-benzotiazol en 2 ml de ácido acético a 100 °C durante 16 horas. Se vertió la mezcla en agua y se neutralizó por medio de la adición de suficiente NaHCO₃ sólido. Se sometió el producto a extracción con dicloruro de metileno y se secó el extracto y se concentró, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente). Esto proporcionó 123 mg de **4c** en forma de sólido blanquecino. MS-ESI: [M+H]⁺ 464,11. RMN (CDCl₃) δ 1,32 (d, 6, isoC₃H₇), 1,47 (t, 3, CH₃), 2,93 y 3,02 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,91 (s, 3, OCH₃), 4,44 (m, 1, CH), 4,47 (q, 2, OCH₂-), 6,85 (s, 1, Ar-H), 7,89 (s, 1, Ar-H), 7,42-7,55 y 7,90 (2xm, 4, tiazol-H).

35 Se calentó una disolución de 116 mg de **4c** y 1 ml de NaOH acuoso 2 N a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadieron 5 ml de agua y se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 3 con HCl 0,5 N. Se filtró el precipitado y se secó, para proporcionar 89 mg de ácido carboxílico. RMN (DMSO-d₆) δ 1,22 (d, 6, isoC₃H₇), 2,90 (m, 4, 2x CH₂CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 4,41 (m, 1, CH), 7,04 y 7,94 (2xm, 1, Ar-H), 7,50, 7,58, 7,83 y 8,17 (4x m, 4, tiazol-H).

Se agitó una mezcla que consistía en 86 mg del ácido carboxílico anteriormente mencionado, 165 μ l de DiPEA, 95 mg de TBTU, 0,2 ml de DMF y 2 ml de diclorometano durante 1/2 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 30 μ l de N-metil-N-terc-butilamina y se prolongó la agitación durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla 10 ml de agua y se sometió el producto a extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica y se concentró y se sometió el producto a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 52 mg de **4d**; MS-ESI: $[M+H]^+$ 505,21. RMN (DMSO- d_6) δ 1,27 (d, 6, isoC₃H₇), 1,48 (s, 9, tercC₄H₉), 2,63 y 2,89 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,0 (s, 3, CH₃), 3,82 (s, 3, OCH₃), 4,47 (m, 1, CH), 7,07 y 8,12 (2x s, 2, Ar-H), 7,48, 7,56, 7,82 y 8,13 (4x m, 4, tiazol-H).

Ejemplo 5



N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(tiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-benz[g]indazol-3-carboxamida **5b**

Se preparó una cantidad de O-(difenílfosforil) hidroxilamina de acuerdo con la prescripción de la bibliografía: E. Colvin, G. Kirby, A. Wilsom, Tetrahedron Lett. 23(37), 3835, (1982); D. Binder, G. Habison, C. Noe, Synthesis 487 (1977).

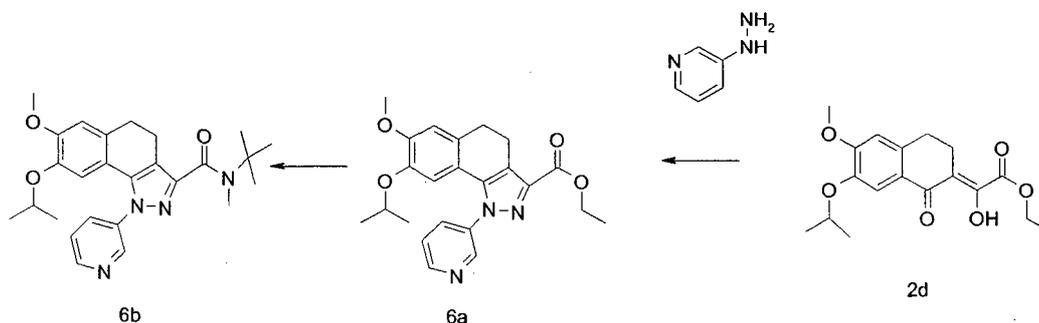
A una suspensión de 360 mg de NaH de 60 % (dispersión en aceite mineral) en 12 ml de DMF se añadieron 1,2 g de terc-butil-N-(2-tienil)carbamato (**5c**). Se calentó la mezcla durante 1/2 hora a 60 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución de 2,7 g de O-(difenílfosforil)hidroxilamina en 10 ml de DMF y se prolongó la agitación durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se sometió a extracción con acetato de etilo y se lavó el extracto orgánico con agua, se secó y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 1,22 g de **5**; MS-ESI: $[M+H]^+$ 215,20. RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, tercC₄H₉), 4,60 (a s, 2, NH₂), 6,83 (m, 2, tienil-H), 6,90 (b m, 1, tienil-H).

Se añadieron 2 ml de una disolución de HCl 4 M en dioxano a una disolución de 208 mg de **5d** en 3 ml de cloruro de metileno. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se usó el residuo, 147 mg de **5e**, sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se agitó una mezcla de 145 mg de **5e** y 290 mg de **2d** en 8 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta un pequeño volumen y se diluyó con 10 ml de agua. Se sometió el producto a extracción en diclorometano. Se secó el extracto orgánico y se concentró y se purificó el material residual por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se trituró el material purificado con éter dietílico para proporcionar 210 mg de **5a**; Pf 145 °C; MS-ESI: $[M+H]^+$ 413,17. RMN (CDCl₃) δ 1,19 (d, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,92 y 3,07 (2x m, 4, 2x CH₂), 4,00 (m, 1, CH), 4,43 (q, 2, OCH₂), 3,86 (s, 3, OCH₃), 6,42 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,08, 7,12 y 7,38 (3x m, 3, tiofeno-H).

Se añadieron 370 μ l de una disolución de cloruro de etilmagnesio 2 M en THF a una disolución de 65 mg de N-metil-N-terc-butilamina en 1,5 ml de THF seco. Se calentó la mezcla a 75 °C durante 3/4 hora. Posteriormente, se añadió una disolución de 100 mg de **5a** en 1 ml de THF seco y se continuó el calentamiento a 75 °C durante 1 hora adicional. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en 5 ml de disolución de NH₄Cl acuosa de 5 % y se sometió el producto a extracción con acetato de etilo. Se secó el extracto, se concentró y se purificó el producto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 15 mg de **5b**. MS-ESI: $[M+H]^+$ 454,4. RMN (DMSO- d_6) δ 1,07 (d, 6, isoC₃H₇), 1,47 (s, 9, tercC₄H₉), 2,68 y 2,88 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,00 (s, 3, NCH₃), 3,75 (s, 3, OCH₃), 3,95 (m, 1, CH), 6,36 y 7,00 (2x s, 2, Ar-H), 7,17, 7,36 y 7,73 (3x m,

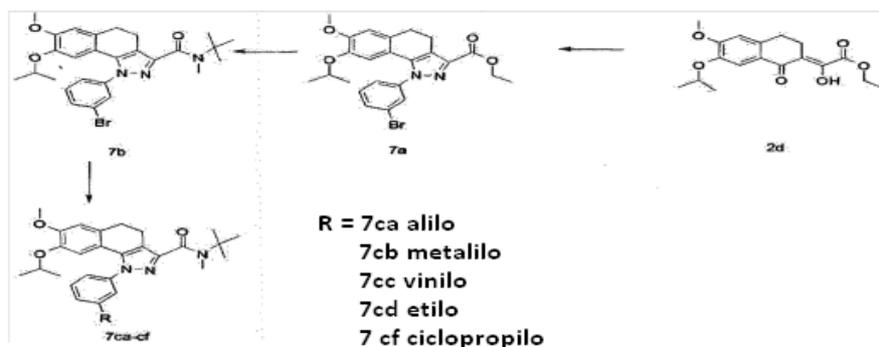
3,tiofen-H).

Ejemplo 6**N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida 6b**

- 5 Se calentó una mezcla de 104 mg de **2d** y 66 mg de dicloruro de 3-hidrazinil piridina en 2,5 ml de ácido acético a 100 °C durante 3 horas. Se vertió la mezcla en agua y se neutralizó por medio de la adición de porciones de NaHCO₃ sólido. Se sometió el producto a extracción en acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, se secó y se concentró y se purificó el residuo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente y proporcionó 110 mg de **6a**. MS-ESI: [M+H]⁺ 408,15.
- 10 RMN (CDCl₃) δ 1,12 (d, 6, isoC₃H₇), 1,43 (t, 3, CH₃), 2,97 y 3,08 (2x t, 4, CH₂CH₂), 3,87 (s, 3, OCH₃), 3,93 (m, 1, CH), 4,47 (q, 2, CH₂), 6,24 y 6,84 (2x s, 2, Ar-H), 7,48, 7,92, 8,74 y 8,85 (4x m, 4, piridin-H).

- Se mezcló una disolución de 108 mg de **6a** en 4 ml de etanol con una disolución de 75 mg de hidróxido de litio en 1 ml de agua y se calentó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua y cloruro amónico acuoso saturado. Se sometió el producto a extracción en diclorometano. Se secó el extracto y se concentró para proporcionar 56 mg de ácido carboxílico. MS-ESI: [M+H]⁺ 380,12. RMN (DMSO-d₆) δ 1,10 (d, 6, isoC₃H₇), 2,90 (m, 4, CH₂CH₂), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,87 (m, 1, CH), 6,11 y 7,02 (2x s, 2, Ar-H), 7,64, 8,12 y 8,74 (3x m, 4, piridin-H).
- 15

- Se agitó una mezcla de 51 mg de ácido carboxílico, 110 µl DiPEA, 66 mg de TBTU, 20 µl de N-metil-N-terc-butil-amina en 2 ml de diclorometano y 0,2 ml de DMF a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la reacción en NaHCO₃ acuoso de 5 % y se sometió a extracción con diclorometano y se secó el extracto y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetona como eluyente y proporcionó 32 mg de **6b**; MS-ESI: [M+H]⁺ 449,3. RMN (DMSO-d₆) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,45 (s, 9, tercC₄H₉), 2,70 y 2,89 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,02 (s, 3, NCH₃), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,87 (m, 1, CH), 6,17 y 7,03 (2x s, 2, Ar-H), 7,63, 8,03 y 8,76 (3x m, 4, piridin-H).
- 20

Ejemplo 7**N-terc-butil-1-(3-ciclopropilfenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida 7cf****N-terc-butil-1-(3-etilfenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida 7cd****N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(3-vinilfenil)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida 7cc**

- 30 **N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida**

7cb1-(3-alilfenil)-N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **7ca**

Se preparó el compuesto **7a** a partir de **3d** y 3-bromofenil hidrazina en ácido acético como se ha descrito para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía: RMN (CDCl₃) δ 1,14 (d, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,84 y 3,05 (2x t, 4, CH₂CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 3,96 (m, 1, CH), 4,45 (g, 2, CH₂), 6,33 y 6,83 (2x s, 2, Ar-H), 7,38, 7,50, 7,62 y 7,74 (4x m, 4, BrPhe-H).

Se saponificó el compuesto **7a** hasta el ácido carboxílico, por medio de calentamiento con NaOH en etanol acuoso de acuerdo con el método descrito en el ejemplo para **4b**: RMN (DMSO-d₆) δ 1,03 (d, 6, isoC₃H₇), 2,90 (m, 4, 2x CH₂CH₂), 3,77 (s, 3, OCH₃), 3,90 (m, 1, CH), 6,18 y 7,03 (2x m, 2, Ar-H), 7,60, 7,80 (2x m, 4, BrPhe-H). Se convirtió el ácido carboxílico en la amida por medio de reacción con N-metil-N-terc-butilamina de acuerdo con el método descrito para **4d**, para proporcionar **7b**; MS-ESI: [M+H]⁺ 526,3 Y 528,3. RMN (DMSO-d₆) δ 1,03 (d, 6, isoC₃H₇), 1,45 (s, 9, tercC₄H₉), 2,69 y 2,88 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,01 (s, 3, NCH₃), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,93 (m, 1, CH), 6,23 y 7,03 (2x s, 2, Ar-H), 7,57 y 7,78 (2x m, 4, BrPheH).

Se calentó una mezcla de 25 mg de **7b**, 13 mg de K₂CO₃, 15 mg de 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 2 ml de dimetoxietano acuoso de 90 % desgasificado en un recipiente sellado bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas a 90 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en 10 ml de disolución NaHCO₃ acuoso de 5 % y se sometió a extracción con diclorometano. Se secó el extracto, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 3 mg de **7ca**.

RMN (CDCl₃) δ 1,10 (d, 6, isoC₃H₇), 1,56 (s, 9, tercC₄H₉), 2,87 y 2,93 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,13 (s, 3, NCH₃), 3,43 (d, 2, CH₂), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,88 (m, 1, CH), 5,10 (m, 2, alilo), 5,93 (m, 1, alilo), 6,28 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,267-7,43 (m, 4, fenil-H).

Se calentó una mezcla de 28 mg de **7b**, 13 mg de K₂CO₃, 14 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metalil)-1,3,2-dioxaborolano y 5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 2 ml de dimetoxietano acuoso de 90 % desgasificado en un recipiente sellado bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas a 90 °C como se ha descrito para **7ca** para proporcionar 21 mg de **7cb**. RMN (CDCl₃) δ 1,09 (d, 6, isoC₃H₇), 1,56 (s, 9, tercC₄H₉), 2,87 y 2,93 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,13 (s, 3, NCH₃), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,86 (m, 1, CH), 5,12 (m, 1, metalilo), 5,37 (m, 1, metalilo), 6,32 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,38-7,58 (m, 4, fenil-H).

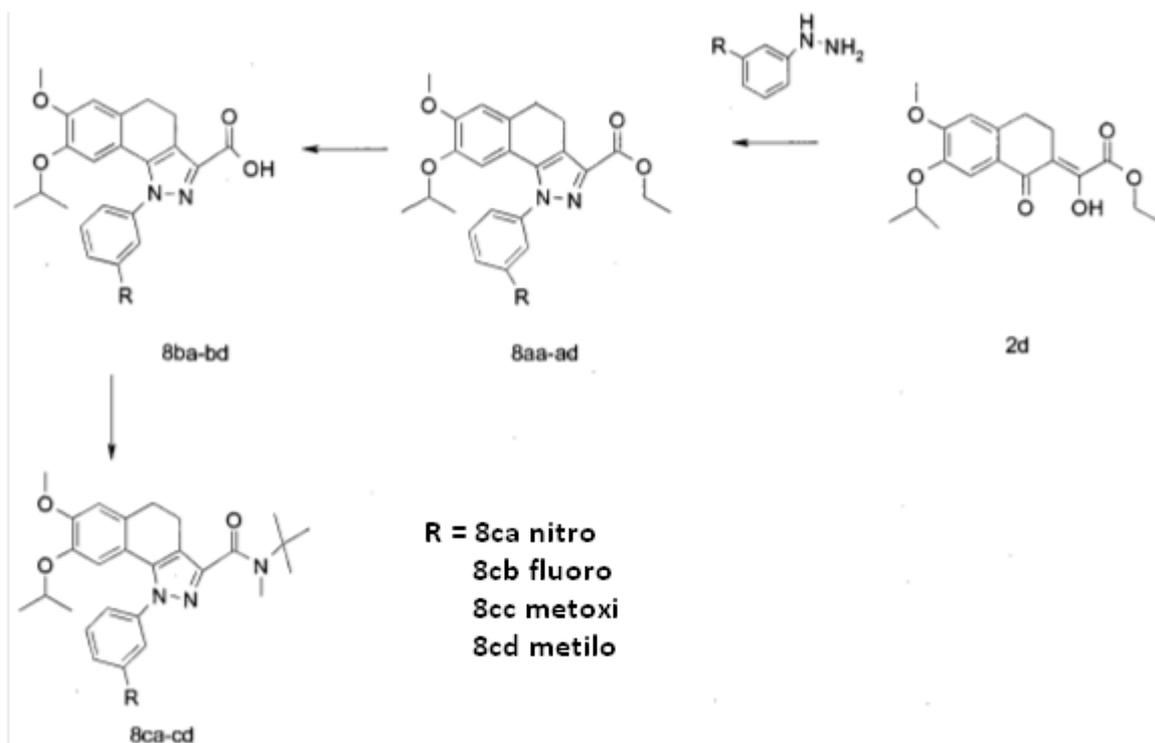
Se calentó una mezcla de 56 mg de **7b**, 25 mg de K₂CO₃, 25 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-vinil)-1,3,2-dioxaborolano y 10 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 3 ml de dimetoxietano acuoso de 90 % desgasificado en un recipiente sellado bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas a 90 °C como se ha descrito para **7ca** para proporcionar 33 mg de **7cc**. RMN (CDCl₃) δ 1,09 (d, 6, isoC₃H₇), 1,56 (s, 9, tercC₄H₉), 2,88 y 2,93 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,14 (s, 3, NCH₃), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,88 (m, 1, CH), 5,31 (d, 1, vinilo), 5,78 (d, 1, vinilo), 5,71 (dd, 1, vinilo), 6,36 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,38-7,58 (m, 4, fenil-H).

Se hidrogenó una disolución de 16 mg de **7cc** en 2 ml de etanol absoluto sobre Pc/C de 10 % a 10 bar en un reactor de H-Cube (Thales Nanotechnology). Tras completar la reacción se concentró la mezcla, para proporcionar 15 mg de **7cd**; MS-ESI [M+H]⁺ 476,17.

RMN (DMSO-d₆) δ 0,98 (dd, 6, isoC₃H₇), 1,19 (t, 3, CH₃), 1,45 (s, 9, tercC₄H₉), 2,66 (q, 2, CH₂), 2,67 y 2,87 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,02 (s, 3, NCH₃), 3,75 (s, 3, OCH₃), 3,80 (m, 1, CH), 6,17 y 6,98 (2x s, 1, AR-H), 7,32, 7,41 y 7,49 (3x m, 4, Phe).

Se calentó una mezcla de 29 mg de **7b**, 11 mg de ciclopropil trifluoroborato de potasio, 60 mg de K₃PO₄ y 6 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 1,5 ml de tolueno y 0,5 ml de agua bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con NaHCO₃ acuoso de 5 % y se sometió el producto a extracción en acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, se secó y se concentró y se purificó el residuo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 8 mg de **7cf**; MS-ESI: [M+H]⁺ 488,4. RMN (DMSO-d₆) δ 0,70 y 0,98 (2x m, 4, cicloC₃H₅), 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,45 (s, 9, tercC₄H₉), 2,00 (m, 1, cicloC₃H₄), 2,70 y 2,88 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,02 (s, 3, NCH₃), 3,76 (3, 3, OCH₃), 3,82 (m, 1, CH), 6,18 y 6,99 (2x s, 2, Ar-H), 7,24 y 7,46 (2x m, 4, Phe).

Ejemplo 8



N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **8cd**

N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-1-(3-metoxifenil)-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **8cc**

5 N-terc-butil-1-(3-fluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **8cb**

N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(3-nitrofenil)-4-5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **8ca**

De acuerdo con el método descrito para **4a**, a partir de 124 mg de **2d** y 77 mg de hidrocloreto de 3-nitrofenil hidrazina, se obtuvieron 75 mg de **8aa**. RMN (CDCl₃) δ 1,09 (d, 6, isoC₃H₇), 1,43 (t, 3, CH₃), 2,97 y 3,07 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,87 (s, 3, OCH₃), 3,92 (m, 1, CH), 4,47 (q, 2, CH₂), 6,28 y 6,87 (2x s, 2, Ar-H), 7,70, 7,94, 8,33 y 8,47 (4x m, 4, NO₂Phe-H).

De acuerdo con el método descrito para **4a**, a partir de 124 mg de **2d** y 77 mg de hidrocloreto de 3-fluorofenil hidrazina, se obtuvieron 66 mg de **8ab**. RMN (CDCl₃) δ 1,15 (d, 6, isoC₃H₇), 1,43 (t, 3, CH₃), 2,93 y 3,06 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 3,93 (m, 1, CH), 4,44 (q, 2, CH₂), 6,32 y 6,82 (2x s, 2, Ar-H), 7,20, 7,33 y 7,47 (3x m, 4, FPhe-H).

15 De acuerdo con el método descrito para **4a**, a partir de 119 mg de **2d** y 69 mg de hidrocloreto de 3-metoxifenil hidrazina, se obtuvieron 108 mg de **8ac**. RMN (CDCl₃) δ 1,12 (d, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,94 y 3,08 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,82 (s, 3, OCH₃), 3,86 (s, 3, OCH₃), 3,90 (m, 1, CH), 4,45 (q, 2, CH₂), 6,32 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,03, 7,08 y 7,38 (3x m, 4, metoxi-Phe-H).

20 De acuerdo con el método descrito para **4a**, a partir de 119 mg de **2d** y 62 mg de hidrocloreto de 3-metilfenil hidrazina, se obtuvieron 129 mg de **8ad**. RMN (CDCl₃) δ 1,10 (d, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,39 (s, 3, CH₃), 2,94 y 3,08 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,86 (s, 3, OCH₃), 3,88 (m, 1, CH), 4,43 (q, 2, CH₂), 6,31 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,30 y 7,36 (2x m, 4, metil-Phe-H).

25 De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 70 mg de **8aa** con NaOH proporcionó 53 mg del ácido carboxílico **8ba**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 35 mg de **8ca**. MS-ESI [M+H]⁺ 493,4.

8ba. RMN (DMSO-d₆) δ 0,97 (d, 6, isoC₃H₇), 2,92 (m, 4, CH₂CH₂), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,90 (m, 1, CH), 6,20 y 7,08 (2x m, 2, Ar-H), 7,88, 8,08, 8,38, 8,42 (4x m, 4, NO₂Phe-H).

8ca. RMN (DMSO-d₆) δ 0,98 (d, 6, isoC₃H₇), 1,47 (s, 9, tercC₄H₉), 2,70 y 2,91 (2 x m, 4, CH₂CH₂), 3,01 (s, 3, NCH₃), 3,79 (s, 3, OCH₃), 3,92 (m, 1, CH), 6,25 y 7,07 (2x s, 2 Ar-H), 7,96, 8,05, 8,33 y 8,38 (4x m, 4, NO₂Phe-H).

De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 110 mg de **8ab** con NaOH proporcionó 83 mg del ácido carboxílico **8bb**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 75 mg de **8cb**. MS-ESI [M+H]⁺ 466,4.

5 **8bb**. RMN (DMSO-d₆) δ 1,01 (d, 6, isoC₃H₇), 2,91 (m, 4, CH₂CH₂), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,87 (m, 1, CH), 6,18 y 7,02 (2x m, 2, Ar-H), 7,40-7,53 y 7,64 (2x m, 4, FPhe-H).

8cb. RMN (DMSO-d₆) δ 1,02 (d, 6, isoC₃H₇), 1,45 (s, 9, tercC₄H₉), 2,68 y 2,88 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,02 (s, 3, NCH₃), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,90 (m, 1, CH), 6,22 y 7,02 (2x s, 2, Ar-H), 7,38-7,50 y 7,62 (2x m, 4, FPhe-H).

10 De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 104 mg de **8ac** con NaOH proporcionó 96 mg del ácido carboxílico **8bc**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 50 mg de **8cc**. MS-ESI [M+H]⁺ 478,4.

8bc. RMN (DMSO-d₆) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 2,90 (m, 4, CH₂CH₂), 3,76 y 3,79 (2x s, 6, OCH₃), 3,82 (m, 1, CH), 6,18 y 7,00 (2x m, 2, Ar-H), 7,08, 7,18 y 7,50 (3x m, 4, CH₃O-Phe-H).

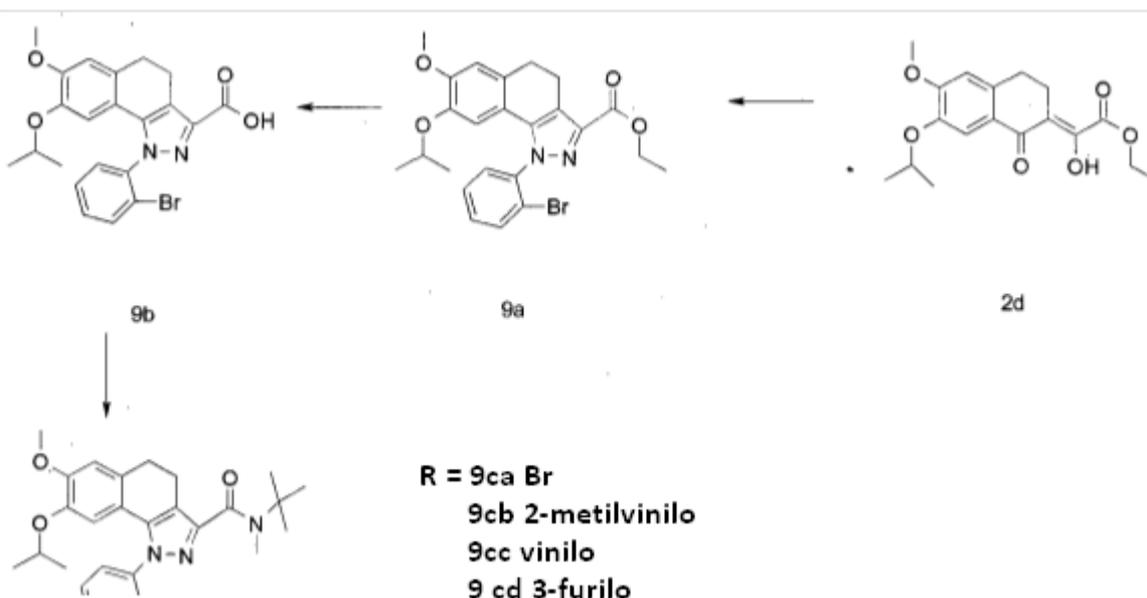
8cc. RMN (DMSO-d₆) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,46 (s, 9, tercC₄H₉), 2,69 y 2,88 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,02 (s, 3, NCH₃), 3,76 3,78 (2x s, 3, OCH₃), 3,85 (m, 1, CH), 6,22 y 7,00 (2x s, 2, Ar-H), 7,07, 7,13 y 7,49 (3x m, 4, OCH₃-Phe-H).

15 De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 70 mg de **8ad** con NaOH proporcionó 53 mg del ácido carboxílico **8bd**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 35 mg de **8cd**. MS-ESI [M+H]⁺ 462,33.

8bd. RMN (DMSO-d₆) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 2,38 (s, 3, CH₃), 2,91 (m, 4, CH₂CH₂), 3,75 (s, 3, OCH₃), 3,80 (m, 1, CH), 6,16 y 7,00 (2x m, 2, Ar-H), 7,33, 7,40, 7,48 (3x m, 4, CH₃Phe-H).

20 **8cd**. RMN (DMSO-d₆) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,45 (s, 9, tercC₄H₉), 2,37 (s, 3, CH₃), 2,70 y 2,88 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,03 (s, 3, NCH₃), 3,76 (s, 3, OCH₃), 3,83 (m, 1, CH), 6,20 y 7,00 (2x s, 2, Ar-H), 7,32, 7,38 y 7,47 (3x m, 4, CH₃Phe-H).

Ejemplo 9



25 1-(2-bromofenil)-N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **9ca**

1-2-(2-metilvinil)-fenil-N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **9cb**

N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(2-vinilfenil)-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **9cc**

N-terc-butil-1-(2-furan-3-il)-fenil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-(2-vinilfenil)-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **9cd**

30 Se preparó el compuesto **9a** a partir de 2 g de **2d** y 1,47 g de hidrocloreto de 2-bromofenilhidrazina en ácido acético como se ha descrito para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 2,43 g de **9a**; RMN (CDCl₃) δ 1,08 y 1,12 (2xd, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,95 y 3,11 (3x m, 4, CH₂CH₂), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,82

(m, 1, CH), 4,45 (q, 2, CH₂), 6,09 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,42, 7,50, 7,59 y 7,74 (4x m, 4, oBrPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 485,04 y 487,04.

De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 2,43 mg de **9a** con NaOH proporcionó 2,2 mg del ácido carboxílico **9b**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 2,34 g de **9ca**. MS-ESI [M+H]⁺ 478,4.

9b. RMN (CDCl₃) δ 1,10 y 1,08 (2x d, 6, isoC₃H₇), 2,97 y 3,12 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,82 (m, 1, CH), 6,08 y 6,81 (2x m, 2, Ar-H), 7,45, 7,53, 7,57 y 7,78 (4x m, 4, oBrPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 457,10 y 459,09.

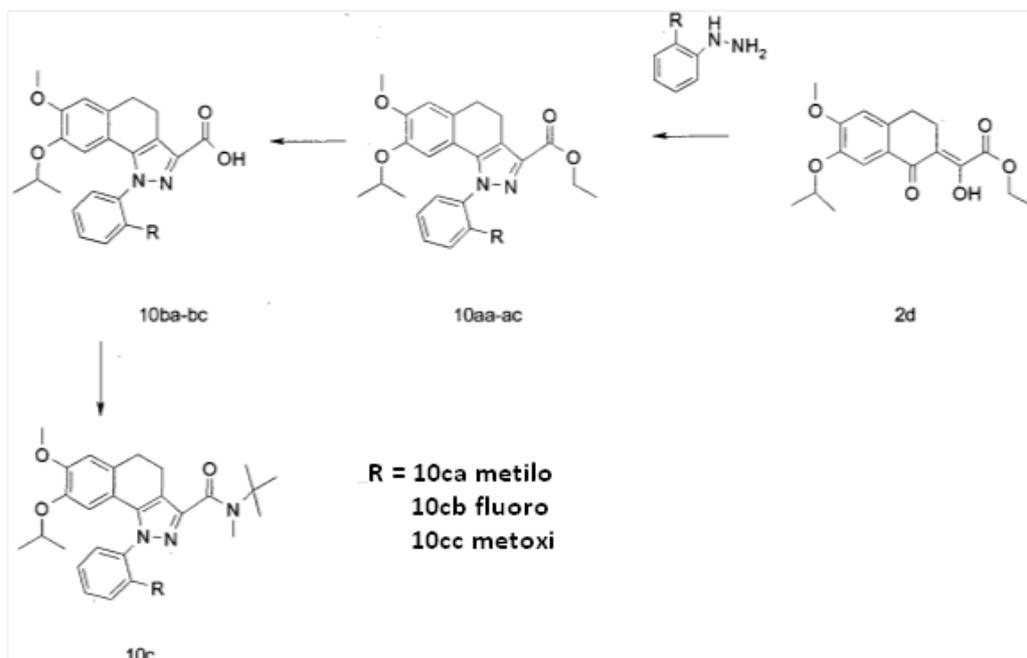
9ca. RMN (CDCl₃) δ 1,08 y 1,11 (2x d, 6, isoC₃H₇), 1,53 (s, 9, tercC₄H₉), 2,88-3,00 (m, 4, CH₂CH₂), 3,14 (s, 3, NCH₃) 3,84 (s, 3, OCH₃), 3,82 (m, 1, CH), 6,08 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,40, 7,47, 7,51 y 7,77 (4x m, 4, oBrPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 526,11 y 528,11.

Se calentó una mezcla de 25 mg de **9ca**, 13 mg de K₂CO₃, 7 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilvinil)-1,3,2-dioxaborolano y 5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 3 ml de dimetoxietano acuoso de 90 % desgasificado en un recipiente sellado bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas a 90 °C como se ha descrito para **7ca** para proporcionar 9 mg de **9cb**. MS-ESI [M+H]⁺ 488,4. RMN (CDCl₃) δ 1,05 y 1,07 (2x d, 6, isoC₃H₇), 1,53 (s, 9, tercC₄H₉), 1,69 y 1,61 (2x d, 3, CH₃), 2,90 (a d, 4, CH₂CH₂), 3,14 (s, 3, NCH₃), 3,82 (s, 3, OCH₃), 3,78 (m, 1, CH), 6,02 y 6,15 (2x m, 2, vinilo), 6,10 y 6,78 (2x s, 2, Ar-H), 7,32, 7,43, 7,65 (3x m, 4, fenil-H).

Se calentó una mezcla de 25 mg de **9ca**, 13 mg de K₂CO₃, 10 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(vinil)-1,3,2-dioxaborolano y 5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 3 ml de dimetoxietano acuoso de 90 % desgasificado en un recipiente sellado bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas a 90 °C como se ha descrito para **7ca** para proporcionar 10 mg de **9cc**. MS-ESI [M+H]⁺ 474,4. RMN (CDCl₃) δ 1,05 y 1,07 (2x d, 6, isoC₃H₇), 1,53 (s, 9, tercC₄H₉), 1,69 y 1,61 (2x d, 3, CH₃), 2,93 (a d, 4, CH₂CH₂), 3,14 (s, 3, NCH₃), 3,82 (s, 3, OCH₃), 3,78 (m, 1, CH), 5,20 (d, 1, vinilo), 5,65 (d, 1, vinilo) y 6,33 (dd, 1, vinilo), 6,08 y 6,8 (2x s, 2, Ar-H), 7,40, 7,50, 7,73 (3x m, 4, fenil-H).

Se calentó una mezcla de 25 mg de **9ca**, 13 mg de K₂CO₃, 10 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-furil)-1,3,2-dioxaborolano y 5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 3 ml de dimetoxietano acuoso de 90 % desgasificado en un recipiente sellado bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas a 90 °C como se ha descrito para **7ca** para proporcionar 12 mg de **9cd**. MS-ESI [M+H]⁺ 514,4. RMN (CDCl₃) δ 1,05 y 1,10 (2x d, 6, isoC₃H₇), 1,52 y 1,54 (2x s, 6, isoC₃H₇), 1,52 y 1,54 (2x s, 9, tercC₄H₉), 2,80-3,00 (a m, 4, CH₂CH₂), 3,04 (s, 3, NCH₃), 3,81 (s, 3, OCH₃), 3,77 (m, 1, CH), 6,12 y 6,53 (2x s", 2, Ar-H), 6,16 y 6,90 y 7,25 (3x m, 3, 3-furil-H), 7,40-7,65 (m, 4, fenil-H).

Ejemplo 10



N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-o-tolil-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **10ca**

N-terc-butil-1-(2-fluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-o-tolil-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **10cb**

N-terc-butyl-8-isopropoxi-7-metoxi-1-(2-metoxifenil)-N-metil-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **10cc**

Se preparó el compuesto **10aa** a partir de 100 mg de **2d** y 40 mg de hidrocloreto de 2-metilfenil hidrazina en ácido acético como se ha descrito para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 100 mg de **10aa**; RMN (CDCl₃) δ 1,02 y 1,07 (2xd, 6, isoC₃H₇), 1,43 (t, 3, CH₃), 2,03 (s, 3, CH₃), 2,92 y 3,10 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 3,75 (m, 1, CH), 4,44 (q, 2, CH₂), 6,08 y 6,78 (2x s, 2, Ar-H), 7,30-7,45 (m, 1, oCH₃Phe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 421,16.

Se preparó el compuesto **10ab** a partir de 100 mg de **2d** y 41 mg de hidrocloreto de 2-fluorofenil hidrazina en ácido acético como se ha descrito para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 98 mg de **10ab**; RMN (CDCl₃) δ 1,10 (bd, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,96 y 3,18 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,88 (m, 1, CH), 4,45 (q, 2, CH₂), 6,25 y 6,81 (2x s, 2, Ar-H), 7,26, 7,33, 7,52 y 7,60 (4xm, 4, oFPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 425,21.

Se preparó el compuesto **10ac** a partir de 100 mg de **2d** y 45 mg de hidrocloreto de 2-metoxifenil hidrazina en ácido acético como se ha descrito para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 35 mg de **10ac**; RMN (CDCl₃) δ 1,08 (dd, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,90-3,20 (bm, 4, CH₂CH₂), 3,69 (s, 3, OCH₃), 3,81 (m, 1, CH) 3,84 (s, 3, OCH₃), 4,43 (q, 2, CH₂), 6,24 y 6,78 (2x s, 2, Ar-H), 7,05, 7,09, 7,46 y 7,50 (4xm, 4, oCH₃OPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 437,25.

De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 95 mg de **10aa** con NaOH proporcionó 90 mg del ácido carboxílico **10ba**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 25 mg de **10ca**.

10ba. RMN (CDCl₃) δ 1,06 (2x d, 6, isoC₃H₇), 2,04 (s, 3, CH₃), 2,94 y 3,12 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 3,75 (m, 1, CH), 6,08 y 6,80 (2x m, 2, Ar-H), 7,39, 7,47 (2x m, 4, oCH₃Phe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 393,20.

10ca. RMN (CDCl₃) δ 1,06 (2x d, 6, isoC₃H₇), 1,55 (s, 9, tercC₄H₉), 2,07 (s, 3, CH₃), 2,92(m, 4, CH₂CH₂), 3,12 (s, 3, NCH₃), 3,82 (s, 3, OCH₃), 3,78 (m, 1, CH), 6,09 y 6,78 (2x m, 2, Ar-H), 7,30-7,45 (4x m, 4, CH₃Phe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 462,40.

De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 97 mg de **10ab** con NaOH proporcionó 88 mg del ácido carboxílico **10bb**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 27 mg de **10cb**.

10bb. RMN (CDCl₃) δ 1,10 (bd, 6, isoC₃H₇), 2,88-3,22 (a m, 4, CH₂CH₂), 3,84 (s, 3, OCH₃), 3,88 (m, 1, CH), 6,35 y 6,82 (2x m, 2, Ar-H), 7,28, 7,36, 7,55 y 7,59 (4x m, 4, oFPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 397,20.

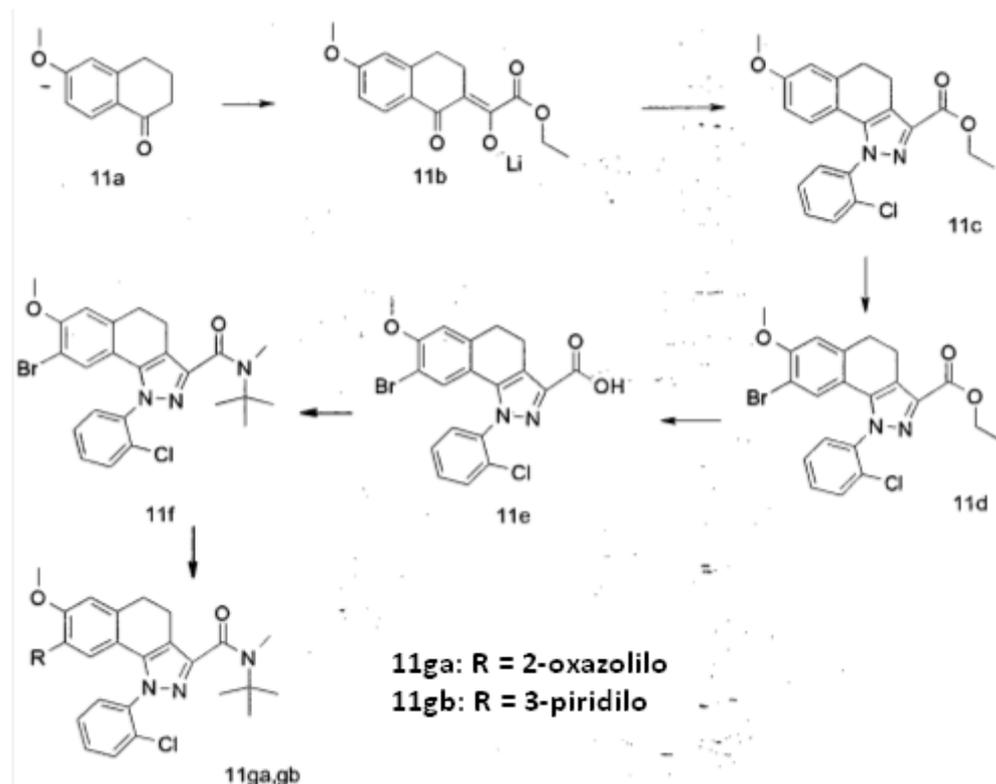
10cb. RMN (CDCl₃) δ 1,10 (a d, 6, isoC₃H₇), 1,56 (s, 9, tercC₄H₉), 2,85-3,00 (m, 4, CH₂CH₂), 3,12 (s, 3, NCH₃), 3,83 (s, 3, OCH₃), 3,87 (m, 1, CH), 6,27 y 6,80 (2x m, 2, Ar-H), 7,22-7,32 y 7,45-7,58 (2x m, 4, oFPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 466,28.

De acuerdo con el método descrito para **4b**, la saponificación de 35 mg de **10ac** con NaOH proporcionó 31 mg del ácido carboxílico **10bc**, que se hizo reaccionar con N-metil-N-terc-butilamina para proporcionar 25 mg de **10cc**.

10bc. RMN (CDCl₃) δ 1,09 (2x d, 6, isoC₃H₇), 2,90-3,20 (b m, 4, CH₂CH₂), 3,51 (s, 3, OCH₃), 3,84 (s, 3, OCH₃), 3,81 (m, 1, CH), 6,32 y 6,79 (2x m, 2, Ar-H), 7,08, 7,12, 7,45 y 7,52 (4x m, 4, oCH₃OPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 409,21.

10cc. RMN (CDCl₃) δ 1,08 (2x d, 6, isoC₃H₇), 1,55 (s, 9, terc-C₄H₉), 2,92 (m, 4, CH₂CH₂), 3,3,05 (s, 3, NCH₃), 3,68 (s, 3, OCH₃), 3,83 (s, 3, OCH₃), 3,82 (m, 1, CH), 6,23 y 6,78 (2x s, 2, Ar-H), 7,06 y 7,43 (2x m, 4, oCH₃OPhe-H). MS-ESI [M+H]⁺ 478,40.

Ejemplo 11



N-terc-butil-1-(2-clorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(oxazol-2-il)-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **11ga**

N-terc-butil-1-(2-clorofenil)-7-metoxi-N-metil-8-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-bezoil[g]indazol-3-carboxamida **11gb**

- 5 Sobre una disolución de 5 g de 6-metoxitetralona (**11a**) y 4,46 ml de oxalato de dietilo en 100 ml de éter dietílico seco, se añadieron gota a gota a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, 32,6 ml de una disolución de bistrimetilsilil amida de litio de 1 M. Se retiró el dispositivo de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y lavó el sólido formado con éter seco y se secó, para proporcionar 7,6 g de **11b**.
- 10 RMN (CDCl₃) δ 1,20 (t, 3, CH₃), 2,64 y 2,85 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,80 (s, 3, OCH₃), 4,11 (q, 2, CH₂), 6,53 (s, 1, Ar-H), 6,62 (d, 1, Ar-H), 7,88 (d, 1, Ar-H).
- Se calentó una mezcla de 250 mg de **11b**, 110 mg de hidrocloreuro de o-Cl-fenil hidrazina y 3 ml de ácido acético a 100 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con 10 ml de agua y se neutralizó por medio de la adición de NH₄OH concentrado acuoso y frío. Se sometió el producto a extracción en acetato de etilo. Se secó el extracto orgánico y se concentró y se purificó el producto bruto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 180 mg de **11c**; MS-ESI [M+H]⁺ 383,15; RMN (CDCl₃) δ 1,42 (t, 3, CH₂), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,95-3,18 (2am, 4, CH₂CH₂), 3,78 (s, 3, OCH₃), 4,45 (q, 2, CH₂), 6,25 y 6,45 y 6,50 (AB, 2, Ar-H), 6,83 (d, 1, Ar-H), 7,42-7,58 (m, 4, oClPhe-H).
- 15 Se trató una disolución de 75 mg d **11c** en 2,5 ml de ácido acético con una disolución de 25 µl de bromo en 1 ml de ácido acético. Tras agitar durante 3 horas, se vertió la mezcla en agua y se trató con 0,5 ml de Na₂SO₃ acuoso saturado y se neutralizó por medio de adición de NH₄OH acuoso concentrado. Se sometió el producto a extracción en acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó, se concentró y se purificó el material bruto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo para proporcionar 45 mg de **11d**; MS-ESI [M+H]⁺ 461,07, 463,05; RMN (CDCl₃) δ 1,43 (t, 3, CH₃), 3,01 y 3,22 (2m, 4, CH₂CH₂), 3,90 (s, 3, OCH₃), 4,45 (q, 2, CH₂), 6,61 y 6,84 (2xs, 2, Ar-H), 7,45-7,60 (m, 4, oClPhe).
- 20 Se mezcló una disolución de 112 mg de **11d** en 3 ml de etanol y 2 ml de NaOH 2 M y se calentó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción y se neutralizó con HCl 1 N y se sometió el producto de extracción en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica, se secó y se concentró, para proporcionar 100 mg de material **11e** esencialmente puro: MS-ESI [M+H]⁺ 433,05 y 435,05; RMN (CDCl₃) δ 2,95 y 3,30 (a m, 4, CH₂CH₂), 3,90 (s, 3, OCH₃), 6,61 y 6,85 (2xs, 2, Ar-H), 7,50-7,65 (m, 4, oClPhe).
- 25 Se agitó una mezcla formada por 100 mg de **11e**, 200 µl de DiPEA, 120 mg de TBTU, 0,5 ml de DMF y 2 ml de
- 30

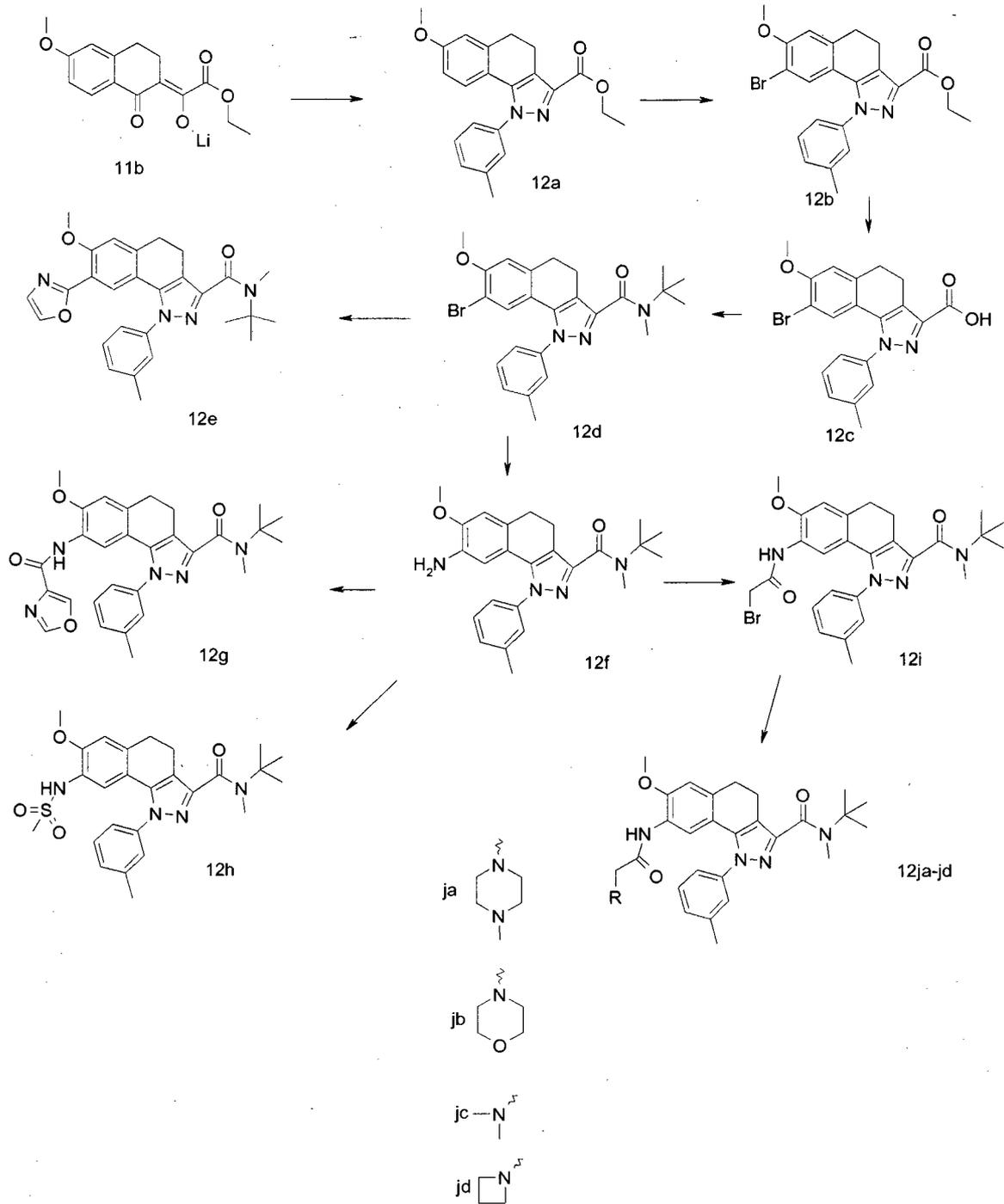
5 diclorometano durante 0,5 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 50 μ l de N-metil-N-terc-butilamina y se prolongó la agitación durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla 10 ml de agua y se sometió el producto a extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica y se concentró y se sometió el producto a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 65 mg de **11f**; MS-ESI $[M+H]^+$ 502,30 y 504,30; RMN ($CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,97 (m, 4, CH_2CH_2), 3,14 (s, 3, NCH_3), 3,79 (s, 3, OCH_3), 6,61 y 6,83 (2xs, 2, Ar-H), 7,43-7,62 (4x m, 4, oCl-Phe-H).

10 Se calentó una disolución de 21 mg de **11f**, 20 μ l de 2-tributylestannil oxazol y 4 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 2 ml de tolueno desgasificado, se calentó bajo atmósfera de N_2 durante 16 h a 105 $^\circ C$. Posteriormente, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el material aislado por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo para proporcionar 4 mg de **11ga**; MS-ESI $[M+H]^+$ 491,23. RMN ($CDCl_3$) δ 1,54 (s, 9, $tercC_4H_9$), 3,00 y 3,07 (2xm, 4, CH_2CH_2), 3,17 (s, 3, NCH_3), 3,98 (s, 3, OCH_3), 6,97 y 7,50 (2xs, 2, Ar-H), 7,12 y 7,17 (2x s, 2, oxazol-H), 7,42-7,70 (4x m, 4, oClPhe-H).

15 Se calentó una mezcla de 21 mg de **11f**, 12 mg de K_2CO_3 , 8 mg de ácido piridin-3-borónico y 5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 3 ml de dimetoxietano de 90 % acuoso desgasificado en un recipiente sellado bajo atmósfera de N_2 durante 16 horas a 90 $^\circ C$. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con una disolución de K_2CO_3 de 5 % y se sometió el producto a extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó, se concentró y se purificó el material bruto por medio de cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo para proporcionar 12,9 mg de **11gb**; MS-ESI $[M+H]^+$ 501,3. RMN ($CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,95 - 3,07 (am, 4, CH_2CH_2), 3,17 (s, 3, NCH_3), 3,83 (s, 3, OCH_3), 6,47 y 7,20 (2xs, 2, Ar-H), 7,20" 8,32, 8,45 (3x m, 3, piridina-H), 7,42-7,70 (5x m, 4, oClPhe-H + piridina-H).

20

Ejemplo 12



8-(2-(azetidin-1-il)acetamido)-N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **12id**

5 N-terc-butil-8-(2-(dimetilamino)acetamido)-7-metoxi-N-metil-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **12ic**

N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(2-morfolinoacetamido)-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **12ib**

N-terc-butil-7-metoxi-N-metil-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-1-m-tolil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **12ia**

10 Se trató una disolución de 500 ml de **11b** y 310 mg de hidrocloreto de m-metilfenilhidrazina en 5 ml de ácido acético

como viene indicado por ejemplo en **11c**, para proporcionar 530 mg de **12a**; MS-ESI $[M+H]^+$ 363,16. RMN ($CDCl_3$) δ 1,43 (t, 3, CH_3), 2,40 (s, 3, CH_3), 2,98 - 3,08 (2xm, 4, CH_2CH_2), 3,79 (s, 3, OCH_3), 4,44 (q, 2, CH_2), 6,52 y 6,70 (AB, 2, Ar-H), 6,85 (d, 1, Ar-H), 7,26-7,38 (m, 4, mCH_3Phe-H).

5 Se sometió a bromación una disolución de 475 mg de **12a** en 20 ml de ácido acético como viene indicado para la conversión de **11c** en **11d**, para proporcionar 538 mg de **12b**; MS-ESI $[M+H]^+$ 441,03 y 443,05. RMN ($CDCl_3$) δ 1,42 (t, 3, CH_3), 2,42 (s, 3, CH_3), 2,97 - 3,09 (2xm, 4, CH_2CH_2), 3,91 (s, 3, OCH_3), 4,44 (q, 2, CH_2), 6,85 y 6,91 (2xs, 2, Ar-H), 7,23-7,40 (m, 4, mCH_3Phe-H).

10 Se obtuvo ácido carboxílico **12c** por medio de saponificación con NaOH como se ejemplifica por medio de la conversión de **11d** en **11e**. La conversión de 60 mg de **12b** proporcionó 37 mg de ácido carboxílico **12c**. MS-ESI $[M+H]^+$ 413,04 y 415,02. RMN ($CDCl_3$) δ 2,43 (s, 3, CH_3), 2,98 - 3,10 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,92 (s, 3, OCH_3), 6,86 y 6,92 (2x s, 2, Ar-H), 7,27-7,43 (m, 4, mCH_3Phe-H).

Se logró la conversión de 36 mg de **12c** en 33 mg de **12d** de acuerdo con el método descrito para **11f**. MS-ESI $[M+H]^+$ 482,12 y 484,11. RMN ($CDCl_3$) δ 1,52 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,43 (s, 3, CH_3), 2,90 - 3,06 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,05 (s, 3, NCH_3), 3,90 (s, 3, OCH_3), 6,84 y 6,94 (2xs, 2, Ar-H), 7,20-7,40 (4x m, 4, mCH_3Ph-H).

15 Se llevó a cabo acoplamiento de Stille de 32 mg de **12d** para proporcionar 8 mg de **12e**; MS-ESI $[M+H]^+$ 471,19. RMN ($CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,40 (s, 3, CH_3), 2,95 - 3,07 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,17 (s, 3, NCH_3), 3,98 (s, 3, OCH_3), 6,98 y 7,52 (2xs, 2, Ar-H), 7,18 y 7,42 (2x s, 2, oxazol-H), 7,25-7,35 (4 x m, 4, $oCH_3-Phe-H$).

20 Se calentó una mezcla de 514 mg de **12d**, 323 mg de aminotrifetil silano, 1,3 ml de una disolución 1M de litiobis(trimetil) amida (en THF), 30 mg de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y 30 mg de tris(bencilidenacetato) paladio en 25 ml de tolueno seco y desgasificado, a 100 °C durante 4 horas, y bajo atmósfera de N_2 . Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en una disolución acuosa de NH_4Cl de 5 % con acetato de etilo. Se secó el extracto, se concentró y se purificó el material bruto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 145 g de **12f**; MS-ESI $[M+H]^+$ 419,15. RMN ($CDCl_3$) δ 1,52 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,40 (s, 3, CH_3), 2,84 - 2,90 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,12 (s, 3, NCH_3), 3,87 (s, 3, OCH_3), 6,18 y 6,72 (2xs, 2, Ar-H), 7,20-7,35 (4x m, 4, mCH_3Ph-H).

25 Se agitó una disolución de ácido 4-oxazol carboxílico, 12 μ l de DiPEA y 25 mg de TBUTU en 1 ml de diclorometano durante 15 minutos, posteriormente se añadieron 21 mg de **12f**, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Posteriormente, se añadió agua y se separó la fase orgánica y se lavó con agua, se secó y se concentró y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice, usando un gradiente de tolueno y acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 15 mg de **12g**; MS-ESI $[M+H]^+$ 514,3. RMN ($CDCl_3$) δ 1,52 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,38 (s, 3, CH_3), 2,90 - 2,85 y 2,95 (2x, 4, CH_2CH_2), 3,14 (s, 3, NCH_3), 3,97 (s, 3, OCH_3), 6,86, 7,86, 8,01 y 8,21 (4x s, 4, Arh + oxazol-H), 7,20-7,40 (4x m, 4, mCH_3-PH_3-H), 9,08 (a s, 1, NH). A (2xs, 2, Ar-H), 7,20-7,40 (4x m, 4, mCH_3Ph-H). Se

Se añadió una disolución de 5 μ l de cloruro de metanosulfonilo en 0,1 ml de diclorometano a una disolución de 19 mg de **12f** y 10 μ l de trietilamina en 0,2 ml de diclorometano.

35 Se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas y posteriormente se añadieron 2 ml de $NaHCO_4$ acuoso de 5 % y se sometió el producto a extracción en diclorometano. Se secó y se concentró el extracto y el producto se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 9 mg de **12h**; MS-ESI $[M+H]^+$ 497,3. RMN ($CDCl_3$) δ 1,54 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,40 (s, 3, CH_3), 2,72 (s, 3, CH_3SO_2), 2,90 y 2,98 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,15 (s, 3, NCH_3), 3,88 (s, 3, OCH_3), 6,84, 6,90 (2x s, 1, Ar-H), 3,88 (s, 3, OCH_3), 6,84, 6,90 (2x s, 2, Ar-H), 7,30-7,40 (4x m, 4, mCH_3Phe-H), 6,56 (a s, 1NH).

40 Se añadieron gota a gota 50 μ l de bromuro de bromoacetilo en 1 ml de diclorometano a una disolución de 145 ml de **12f** y 200 μ l de DiPEA en 10 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas y posteriormente se inactivó por medio de vertido en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se separó la fase orgánica, se secó, se concentró y se purificó el producto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo, para proporcionar 95 mg de **12i**. RMN ($CDCl_3$) δ 1,52 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,40 (s, 3, CH_3), 2,88 y 2,95 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,14 (s, 3, NCH_3), 3,92 (s, 3, OCH_3), 4,05 (s, 2, CH_2), 6,84 y 7,88 (2xs, 2, Ar-H), 7,25-7,40 (4x m, 4, mCH_3Ph-H), 8,70 (a s, 1, NH).

45 Se agitó una mezcla de 21 mg de **12i**, 20 μ l de DiPEA y 20 μ l de 1-metilpiperazina en 0,3 ml de diclorometano durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con 2 ml de $NaHCO_3$ acuoso de 5 % y se sometió el producto a extracción en diclorometano. Se lavó el extracto varias veces con agua, se secó y se concentró. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetona, para proporcionar 5 mg de **12ja**, MS-ESI $[M+H]^+$ 559,3. RMN ($CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,30 (s, 3, NCH_3), 2,40 (s, 3, CH_3), 2,88 - 2,96 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,14 (s, 3, NCH_3), 3,91 (s, 3, OCH_3), 6,82 y 7,92 (2xs, 2, Ar-H), 7,22-7,40 (4x m, 4, mCH_3Ph-H), 9,55 (as, 1, NH).

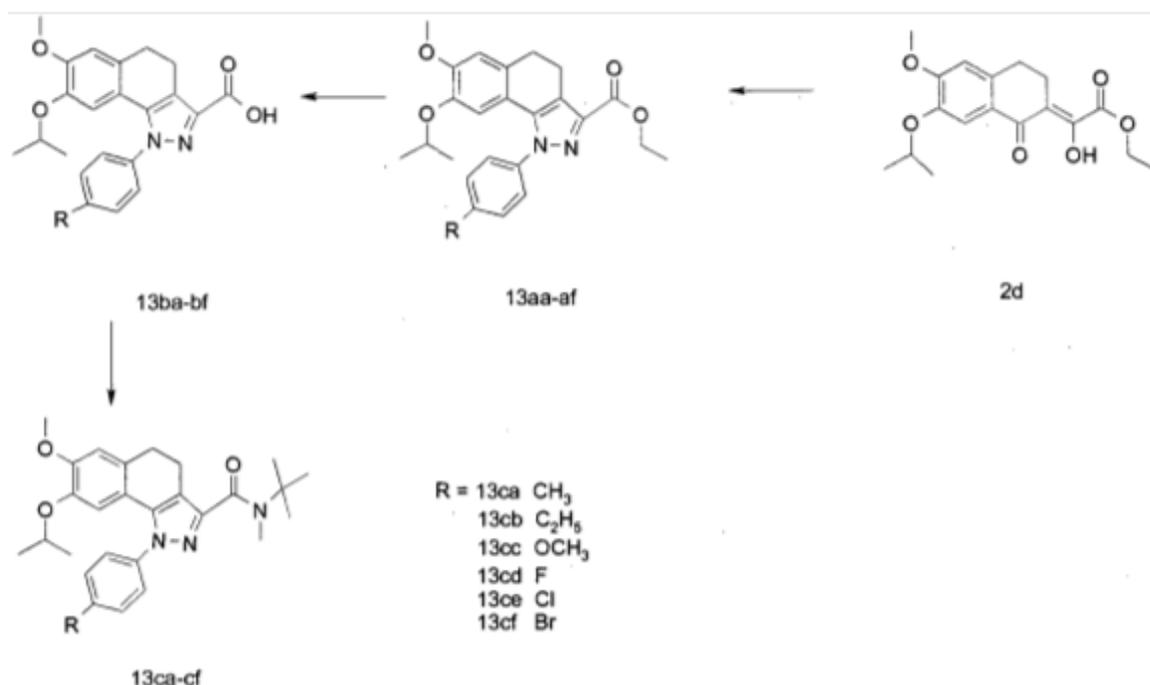
55 De manera similar a como se ha descrito para la conversión de **12i** en **12ja**, se convirtieron 19 mg de **12i** en 7,5 mg de **12jb**; MS-ESI $[M+H]^+$ 564,4. RMN ($CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,56 (m, 4, morfolino CH_2), 2,40 (s, 3, CH_3),

2,88 - 2,96 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,02 (s, 2, CH₂), 3,15 (s, 3, NCH₃), 3,74 (m, 4, CH₂ morfolino), 3,92 (s, 3, OCH₃), 6,82 y 7,91 (2xs, 2, Ar-H), 7,26-7,40 (4x m, 4, mCH₃Ph-H), 9,52 (as, 1, NH).

De manera similar a como se ha descrito para la conversión de **12i** en **12ja**, se convirtieron 19 mg de **12i** en 8 mg de **12jc**; MS-ESI [M+H]⁺ 504,4. RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, tercC₄H₉), 2,30 (s, 6, N,N-dimetilo), 2,39 (s, 3, CH₃), 2,87 - 2,95 (2x m, 4, CH₂CH₂), 2,95 (s, 2, CH₂), 3,15 (s, 3, NCH₃), 3,89 (s, 3, OCH₃), 6,82 y 7,90 (2xs, 2, Ar-H), 7,26-7,40 (4x m, 4, mCH₃Ph-H), 9,30 (as, 1, NH).

De manera similar a como se ha descrito para la conversión de **12i** en **12ja**, se convirtieron 19 mg de **12i** en 6 mg de **12jd**; MS-ESI [M+H]⁺ 516,4. RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, tercC₄H₉), 2,31 (m, 2, azetidina CH₂), 2,40 (s, 3, CH₃), 2,88 - 2,95 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,10 (s, 2, CH₂), 3,13 (s, 3, NCH₃), 3,32 (m, 4, 2x CH₂ azetidina), 3,92 (s, 3, OCH₃), 6,82 y 7,90 (2xs, 2, Ar-H), 7,26-7,40 (4x m, 4, mCH₃Ph-H), 9,20 (as, 1, NH).

Ejemplo 13



N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-1-p-tolil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **13ca**

N-terc-butil-1-(4-etilfenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **13cb**

15 N-terc-butil-8-isopropoxi-7-metoxi-1-(4-metoxifenil)-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **13cc**

N-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **13cd**

N-terc-butil-1-(4-clorofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **13ce**

N-terc-butil-1-(4-bromofenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-N-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **13cf**

20 Se preparó un compuesto **13aa** a partir de 90 mg de **2d** y 48 mg de hidrocloreto de 4-metilfenil hidrazina en ácido acético como se ha descrito para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía, para proporcionar 46 mg de **13aa**; RMN (CDCl₃) δ 1,10 (d, 6, isoC₃H₇), 1,42 (t, 3, CH₃), 2,43 (s, 3, CH₃), 2,93 y 3,08 (2x t, 4, CH₂CH₂), 3,86 (s, 3, OCH₃ y m, 1, CH), 4,44 (g, 2, CH₂), 6,24 y 6,80 (2xs, 2, Ar-H), 7,30 y 7,40 (2x dd, 4, CH₃Ph-H).

25 Se saponificó el compuesto **13aa** para dar el ácido carboxílico, por medio de calentamiento con NaOH en etanol acuoso de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 4b, para proporcionar 40 mg de **13ba**; MS-ESI [M+H]⁺ 393,11. RMN (DMSO-d₆) δ 0,99 (d, 6, isoC₃H₇), 2,42 (s, 3, CH₃), 2,90 (m, 4, 2x CH₂CH₂), 3,73 (s, 3, OCH₃), 3,77 (m, 1, CH), 3,77 (m, 1, CH), 6,10 y 6,99 (2xs, 2, Ar-H), 7,40 (as, 4, CH₃Phe-H).

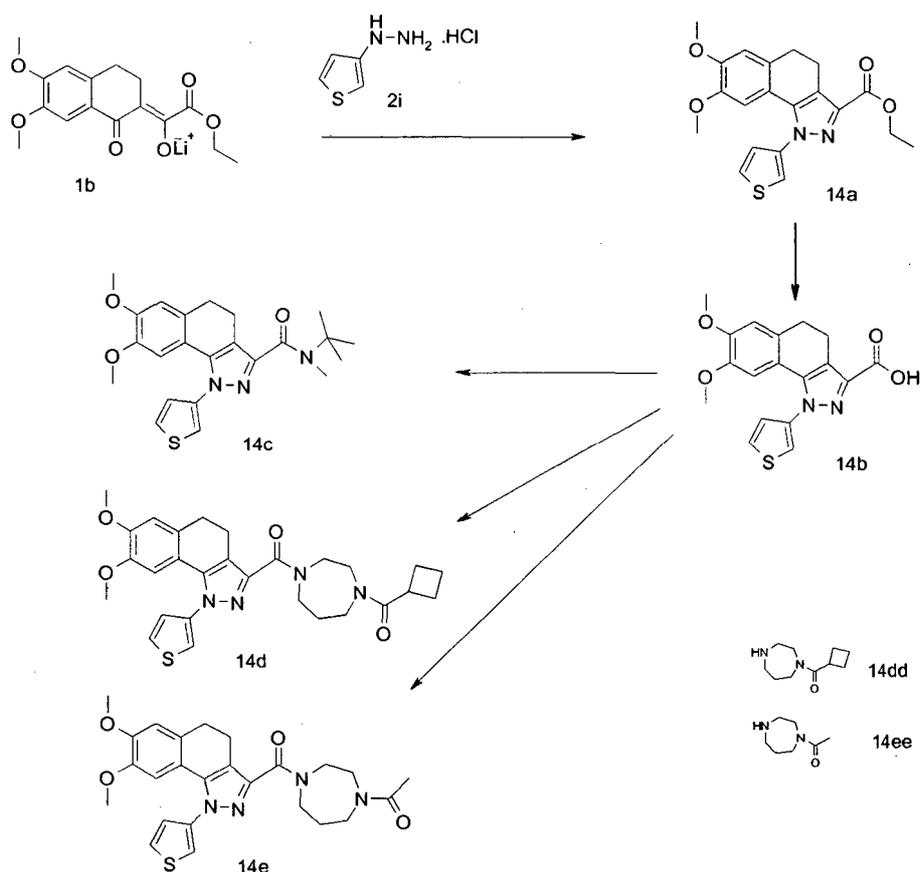
30 Se convirtió ácido carboxílico en la amida por medio de reacción con N-metil-N-terc-butilamina de acuerdo con el método descrito para **4d**, para proporcionar 22 mg de **13ca**; MS-ESI [M+H]⁺ 462,19. RMN (DMSO-d₆) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,43 (s, 9, tercC₄H₉), 2,41 (s, 3, CH₃), 2,70 y 2,86 (2x m, CH₂CH₂), 3,02 (s, 3, NCH₃), 3,73 (s, 3, OCH₃), 3,80 (m, 1, CH), 6,13 y 7,00 (2xs, 2, Ar-H), 7,39 (s, 4, CH₃Phe-H).

- Se preparó el compuesto **13ab** a partir de 90 mg de **2d** y 51 mg de hidrocloreto de 4-etilfenil hidrazina en ácido acético como se describe en **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía, para proporcionar 105 mg de **13ab**; MS-ESI $[M+H]^+$ 435,21. RMN ($CDCl_3$) δ 1,10 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,27 (t, 3, CH_3), 1,42 (t, 3, CH_3), 2,72 y 2,93 (2x t, 4, CH_2CH_2), 3,73 (s, 3, OCH_3), 3,77 (m, 1, CH), 3,77 (m, 1, CH), 6,10 y 6,99 (2xs, 2, Ar-H), 7,40 (as, 4, CH_3Ph-H).
- 5 Se saponificó el compuesto **13ab** en ácido carboxílico, por medio de calentamiento con NaOH en etanol acuoso de acuerdo con el método descrito en el ejemplo **4b** para proporcionar 92 mg de **13bb**; MS-ESI $[M+H]^+$ 407,11. RMN ($DMSO-d_6$) δ 0,98 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,23 (t, 3, C_2H_5), 2,72 (q, 2, CH_2), 2,90 (m, 4, 2x CH_2CH_2), 3,75 (s, 3, OCH_3), 3,75 (m, 1, CH), 6,10 y 7,0 (2x m, 2, Ar-H), 7,43 (as, 4, C_2H_5Phe-H).
- 10 Se convirtió el ácido carboxílico en la amida por medio de la reacción con N-metil-N-terc-butilamina de acuerdo con el método descrito para **4d**, para proporcionar 97 mg de **13cb**; MS-ESI $[M+H]^+$ 476,18. RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,00 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,22 (t, 3, CH_3), 1,43 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,70 (m, 4, CH_2 y CH_2CH_3), 2,86 (m, 2, CH_2), 3,02 (s, 3, NCH_3), 3,73 (s, 3, OCH_3), 3,78 (m, 1, CH), 6,15 y 6,99 (2x m, 2, Ar-H), 7,42 (s, 4, C_2H_5Phe-H).
- 15 Se preparó el compuesto **13ac** a partir de 90 mg de **2d** y 53 mg de hidrocloreto de 4-metoxifenil hidrazina en ácido acético como se describe para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 71 mg de **13ac**. MS-ESI $[M+H]^+$ 437,18 RMN ($CDCl_3$) δ 1,12 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,42 (t, 3, CH_3), 2,92 y 3,07 (2x t, 4, CH_2CH_2), 3,85 y 3,87 (2x s, 6, 2x OCH_3), 3,91 (m, 1, CH), 4,43 (q, 2, CH_2), 6,28 y 6,80 (2x s, 2, Ar-H), 7,0 y 7,43 (2x dd, 4, $CH_3OPhe-H$).
- 20 Se saponificó el compuesto **13ac** para dar el ácido carboxílico, por medio de calentamiento con NaOH en etanol acuoso de acuerdo con el método descrito en el ejemplo **4b**, para proporcionar 58 mg de **13bc**; MS-ESI $[M+H]^+$ 409,10. RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,00 (d, 6, $isoC_3H_7$), 2,90 (m, 4, 2x CH_2CH_2), 3,74 y 3,83 (2x s, 6, 2x OCH_3), 3,83 (m, 1, CH), 6,11 y 6,98 (2xs, 2, Ar-H), 7,13 y 7,45 (2x d, 4, $CH_3OPhe-H$).
- 25 Se convirtió el ácido carboxílico en la amida por medio de la reacción con N-metil-N-terc-butilamina de acuerdo con el método descrito para **4d**, para proporcionar 67 mg de **13cc**; MS-ESI $[M+H]^+$ 478,16. RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,00 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,43 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,41 (s, 3, CH_3), 2,70 y 2,86 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,02 (s, 3, NCH_3), 3,75 (s, 3, OCH_3), 3,83 (m, 1, CH), 6,14 y 6,99 (2x s, 2, Ar-H), 7,12 y 7,42 (2xd, 4, $CH_3OPhe-H$).
- 30 Se preparó el compuesto **13ad** a partir de 90 mg de **2d** y 50 mg de hidrocloreto de 4-metoxifenil hidrazina en ácido acético como se describe para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 98 mg de **13ad**. RMN ($CDCl_3$) δ 1,12 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,42 (t, 3, CH_3), 2,92 y 3,07 (2x t, 4, CH_2CH_2), 3,87 (s, 3, OCH_3), 3,91 (m, 1, CH), 4,45 (q, 2, CH_2), 6,25 y 6,82 (2x s, 2, Ar-H), 7,20 y 7,53 (2x m, 4, $F-Phe-H$).
- 35 Se saponificó el compuesto **13ad** en ácido carboxílico, por medio de calentamiento con NaOH en etanol acuoso de acuerdo con el método descrito en el ejemplo **4b** para proporcionar 83 mg de **13bd**; MS-ESI $[M+H]^+$ 397,12. RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,02 (d, 6, $isoC_3H_7$), 2,90 (m, 4, 2x CH_2CH_2), 3,76 (s, 3, OCH_3), 3,86 (m, 1, CH), 6,10 y 7,02 (2x s, 2, Ar-H), 7,46 y 7,62 (2x m, 4, $FPhe-H$). Se convirtió el ácido carboxílico en la amida por medio de reacción con N-metil-N-terc-butilamina de acuerdo con el método descrito para **4d**, para proporcionar 67 mg de **13cd**. MS-ESI $[M+H]^+$ 466,16. RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,02 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,44 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,70 y 2,88 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,02 (s, 3, NCH_3), 3,76 (s, 3, OCH), 3,83 (m, 1, CH), 6,16 y 7,01 (2x s, 2, Ar-H), 7,42 y 7,58 (2x m, 4, $FPhe-H$).
- 40 Se preparó el compuesto **13ae** a partir de 90 mg de **2d** y 55 mg de hidrocloreto de 4-clorofenil hidrazina en ácido acético como se describe para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 88 mg de **13ae**. MS-ESI $[M+H]^+$ 441,11. RMN ($CDCl_3$) δ 1,13 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,43 (t, 3, CH_3), 2,91 y 3,04 (2x t, 4, CH_2CH_2), 3,87 (s, 3, OCH_3), 3,92 (m, 1, CH), 4,44 (q, 2, CH_2), 6,23 y 6,82 (2x s, 2, Ar-H), 7,49 (s, 4, $ClPhe-H$).
- 45 Se saponificó el compuesto **13ae** en ácido carboxílico, por medio de calentamiento con NaOH en etanol acuoso de acuerdo con el método descrito en el ejemplo **4b** para proporcionar 85 mg de **13be**; MS-ESI $[M+H]^+$ 413,10. RMN ($DMSO$) δ 1,03 (d, 6, $isoC_3H_7$), 2,90 (m, 4, 2x CH_2CH_2), 3,78 (s, 3, OCH_3), 3,87 (m, 1, CH), 6,11 y 7,12 (2x s, 2, Ar-H), 7,59 y 7,86 (2x d, 4, $ClPhe-H$).
- 50 Se convirtió el ácido carboxílico en la amida por medio de reacción con N-metil-N-terc-butilamina de acuerdo con el método descrito para **4d**, para proporcionar 73 mg de **13ce**. MS-ESI $[M+H]^+$ 482,12. RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,03 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,44 (s, 9, $tercC_4H_9$), 2,69 y 2,87 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,01 (s, 3, NCH_3), 3,77 (s, 3, OCH_3), 3,90 (m, 1, CH), 6,17 y 7,02 (2x s, 2, Ar-H), 7,56 y 7,64 (2x m, 4, $ClPhe-H$).
- 55 Se preparó el compuesto **13af** a partir de 90 mg de **2d** y 67 mg de hidrocloreto de 4-bromofenil hidrazina en ácido acético como se describe para **4a**. Se purificó el producto por medio de cromatografía para proporcionar 126 mg de **13af**. RMN ($CDCl_3$) δ 1,15 (d, 6, $isoC_3H_7$), 1,42 (t, 3, CH_3), 2,93 y 3,06 (2x t, 4, CH_2CH_2), 3,87 (s, 3, OCH_3), 3,92 (m, 1, CH), 4,44 (q, 2, CH_2), 6,23 y 6,81 (2x s, 2, Ar-H), 7,43 y 7,64 (2xd, 4, $BrPhe-H$).
- Se saponificó el compuesto **13af** en ácido carboxílico, por medio de calentamiento con NaOH en etanol acuoso de acuerdo con el método descrito en el ejemplo **4b** para proporcionar 117 mg de **13bf**; MS-ESI $[M+H]^+$ 456,99 y 459,01. RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,02 (d, 6, $isoC_3H_7$), 2,90 (m, 4, 2x CH_2CH_2), 3,76 (s, 3, OCH_3), 3,86 (m, 1, CH), 6,09 y

7,02 (2x s, 2, Ar-H), 7,52 y 7,81 (2x d, 4, BrPhe-H).

Se convirtió el ácido carboxílico en la amida por medio de reacción con N-metil-N-terc-butilamina de acuerdo con el método descrito para **4d**, para proporcionar 73 mg de **13c**. MS-ESI $[M+H]^+$ 526,09 y 528,09. RMN (DMSO- d_6) δ 1,03 (d, 6, isoC₃H₇), 1,45 (s, 9, tercC₄H₉), 2,69 y 2,88 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,01 (s, 3, NCH₃), 3,76 (s, 3, OCH₃), 3,90 (m, 1, CH), 6,15 y 7,01 (2x s, 2, Ar-H), 7,50 y 7,79 (2x m, 4, BRPhe-H)

Ejemplo 14



N-terc-butil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida **14c**

(4-(ciclobutanocarbonil)-1,4-diazepan-1-il)(7,8-dimetoxi-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)metanona **14d**

1(4-(7,8-dimetoxi-1-(tiofen-3-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-carbonil)-1,4-diazepan-1-il)etanona **14e**

Se agitó una mezcla de 285 mg de **2i** y 500 mg de **1b** en 15 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la reacción hasta un pequeño volumen y se extrajo el residuo con diclorometano. Se lavó el material orgánico varias veces con agua, se secó y se concentró y se purificó el material bruto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo, para proporcionar 150 mg de **14a**; RMN (CDCl₃) δ 1,44 (t, 3, OC₂H₅), 2,93 y 3,08 (2x m, 4, CH₂CH₂), 3,51 y 3,90 (2x s, 6, 2x OCH₃).

Se mezcló una disolución de 150 mg de **14a** en 7 ml de dioxano con 2 ml de NaOH 2N y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con agua y se lavó una vez con acetato de etilo. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N, y se sometió el producto a extracción con diclorometano. Se lavó el extracto orgánico una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 104 mg de ácido carboxílico **14b**; R_f (CH₂Cl₂/metanol 9/1) 0,50.

Se agitó una disolución de 70 mg de **14b**, 90 mg de HATU, 165 μ l de DiPEA y 100 μ l de N-metil-N-terc-butilamina en 3 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción por medio de la adición de 10 ml de ácido cítrico acuoso de 5 %. Se sometió el producto a extracción con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución de NaHCO₃ acuosa de 5 %, se secó y se concentró. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente. Esto proporciona

67 mg de **14c**; MS-ESI $[M+H]^+$ 426,4. RMN ($CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9, $tertC_4H_9$), 2,86 y 2,93 (2x m, 4, CH_2CH_2), 3,11 (s, 3, CH_3N), 3,51 y 3,90 (2x s, 6, 2x OCH_3), 6,42 y 6,81 (2x s, 2, Ar-H), 7,24, 7,45 y 7,49 (3x m, 3, 3-tienil-H).

5 Similarmente, a partir de 70 mg de **14b** y 90 mg de ciclobutil(1,4-diazepan-1-il)metanona (**14dd**), se obtuvieron 99 mg de **14d**; MS-ESI $[M+H]^+$ 521,4. RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (m, 2, tiofeno-H), 7,23 (m, 1, tiofeno-H), 6,81 (2x s, 1, Ar-H rotámeros), 6,46 (2x s, 1, rotámeros Ar-H), 4,04 (m, 1, $isoC_3H_7$), 3,45-4,02 (m, 8, 4x CH_2), 3,88 y 3,53 (2xs, 6, 2x OCH_3), 3,30 (m, 1, CH ciclobutilo), 2,88-3,00 (a m, 4, CH_2CH_2), 2,40-1,80 (4x m, 8, 4x CH_2).

10 Similarmente, a partir de 70 mg de **14b** y 90 mg de (1,4-diazepan-1-il)etanona (**14ee**), se aislaron 113 mg de **14e**; MS-ESI $[M+H]^+$ 481,18. RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (m, 2, tiofeno-H), 7,24 (m, 1, tiofeno-H), 6,81 (2x s, 1, Ar-H rotámeros), 6,48 (2x s, 1, rotámeros Ar-H), 3,53-4,10 (m, 8, 4x CH_2), 3,89 y 3,52 (2xs, 6, 2x OCH_3), 2,88-3,00 (a m, 4, CH_2CH_2), 2,10-1,88 (a m, 4, OCH_2), 2,15 (2x s, 3, rotámeros de CH_3).

Ejemplo 15

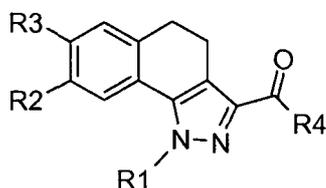
Se determinó la actividad agonista de los compuestos en el receptor FSH humano expresado en células CHO.

15 Se determinó la actividad agonista de los compuestos en el receptor FSH humano en células de ovario de hámster chino (CHO) sometidas a transfección con el receptor FSH humano y sometidas a co-transfección con un elemento de respuesta cAMP (CRE)/promotor que dirige la expresión de un gen indicador de luciferasa de luciérnaga. La unión
 20 de los compuestos al receptor FSH acoplado con proteínas G tiene como resultado un aumento de cAMP, que a su vez induce una transactivación mayor del indicador de luciferasa. Se incubaron las células (7.500 células/pocillo de una placa de 384 pocillos) en un medio modificado de F12 esencial mínimo de Dulbecco (Invitrogen), complementado con 1 μ g/ml de insulina bovina, 5 μ g/ml de apotransferrina humana, 80 U/ml de penicilina G y 80
 25 μ g/ml de estreptomycin con los compuestos de ensayo (concentración entre 0,0316 nM y 10,0 μ M) por duplicado en una atmósfera humidificada (95 %) a 5-7 % de CO_2 y 37 $^\circ C$. La concentración final de DMSO fue de 1 %. Tras 4 horas de incubación, se permitió el ajuste de las placas hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió disolución de Luclite (Perkin Elmer) a los pocillos y se permitió que las células experimentaran lisis durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se midió la actividad de luciferasa en un contador de luminiscencia.
 30 Se expresa la señal en forma de cuentas por segundo (cps). Se determinaron el valor de EC_{50} (concentración del compuesto de ensayo que exhibe una estimulación media máxima de luciferasa (50 %) en comparación con el efecto del compuesto que se puede conseguir de forma máxima) y los valores de eficacia (efecto máximo del compuesto de ensayo en forma de porcentaje del efecto máximo de FSH humano recombinante) de los compuestos, usando el programa de soporte lógico MatIQ (versión 2,0, ID Business Solutions Limited). Todos los compuestos mostraron un pEC_{50} (pEC_{50} es $-\log EC_{50}$) de más de 5.

Los compuestos de los ejemplos 1e, 1f, 4d, 7ca, 7cb, 8ca, 9cb, 9cc, 9cd, 10ca, 10cc, 11ga, 12g, 12h, 12ja, 12jb, 12jc, 12jd, 13ca, 13cc, 13cf y 14e exhibieron valores de pEC_{50} en este ensayo entre 5 y 6 (EC_{50} entre 10 y 1 μ M). Los compuestos de los ejemplos 1g, 6b, 7cc, 7cd, 7cf, 8cb, 8cc, 8cd, 9ca, 10cb, 13cd, 13ce exhibieron un valor de pEC_{50} en este ensayo entre 6 y 7 (EC_{50} entre 1 μ M y 100 nM). Los compuestos de los ejemplos 2h, 2g, 3c, 3d, 5b, 35 11gb exhibieron valores de pEC_{50} en este ensayo por encima de 7 (EC_{50} por debajo de 100 nM).

REIVINDICACIONES

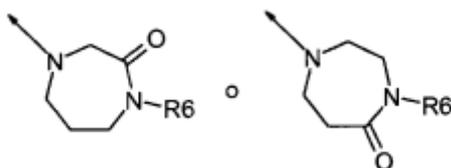
1.- Un compuesto de dihidrobenzoindazol de acuerdo con la fórmula I:



Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

- 5 R1 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alcoxi(C1-6), heteroarilo(C2-5), cicloalquilo(C3-6); o
- R1 es heteroarilo (C2-5), opcionalmente condensado con un grupo benzo y opcionalmente sustituido en el grupo heteroarilo o benzo con halógeno o un grupo alquilo(C1-4); o
- 10 R1 es heterocicloalquilo (C2-5) o heterocicloalqueno(C2-5), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más flúor, grupos alquilo(C1-2) o grupos alcoxi(C1-3)
- R2 es un grupo alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6) o (alquil(C1-4)sulfonilamino, estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o flúor; o
- R2 es heteroarilo(C2-5), R5-carbonilamino o R5-aminocarbonilo
- R3 es alcoxi(C1-6) o hidroxilo;
- 15 R4 es (di)[alquil(C1-6)]amino; o R4 es pirrolidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo(C1-2); o R4 es 1,4-diazacicloheptilo, opcionalmente sustituido en el nitrógeno en posición 4 con alquil(C1-6)carbonilo o cicloalquil(C3-6)carbonilo; o
- R4 es



- 20 R5 es heteroarilo(C2-5) o alquilo(C1-6), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo o halógenos; o
- R5 es heterocicloalquil(C2-5)alquilo(C1-4), estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo(C1-4) o (di)[alquil(C1-4)]aminoalquilo(C1-4); y
- R6 es alquilo(C1-6).
- 25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R2 es alcoxi (C1-6), heteroarilo(C2-5), R5-carbonilamino o alquil(C1-4)sulfoamino.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R2 es alcoxi(C1-4).
4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que R3 es metoxi.
5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que R4 es di[alquil(C1-6)]amino.
- 30 6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que R1 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) o R1 es tienilo.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de trastornos de fertilidad.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que además comprende al menos un agente adicional terapéuticamente activo.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en terapia.
11. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de fertilidad.