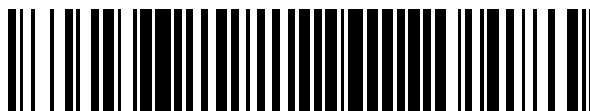


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 237**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012** **PCT/US2012/070701**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13096496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012** **E 12806861 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2794561**

54 Título: **Compuestos que actúan en receptores de prostaglandina múltiples que dan una respuesta antiinflamatoria general**

30 Prioridad:

21.12.2011 US 201161578640 P

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

28.02.2019

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

CARLING, WILLIAM R.;
MARTOS, JOSE L.;
KANGASMETSA, JUSSI J.;
WANG, JENNY W. y
WOODWARD, DAVID F.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 702 237 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

Compuestos que actúan en receptores de prostaglandina múltiples que dan una respuesta antiinflamatoria general

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 61/578.640, presentada el 21 de diciembre de 2011.

10 **Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, en particular su uso en el tratamiento de estados mediados por la acción de ligandos para los receptores de prostaglandina (PG) DP₁, FP, TP, EP₁ y EP₄. Los presentes compuestos tienen la estructura general que se muestra a continuación y actúan en diferentes receptores de prostaglandina para proporcionar de ese modo una respuesta antiinflamatoria general.

Sumario de la técnica relacionada

20 El receptor EP₁ es un receptor transmembrana 7 y su ligando natural es la prostaglandina PGE₂. La PGE₂ también tiene afinidad por los otros receptores EP (tipos EP₂, EP₃ y EP₄). El receptor EP₁ está asociado con contracción del músculo liso, dolor (en particular inflamatorio, neuropático y visceral), inflamación, actividades alérgicas, regulación renal y secreción de mucosidad entérica o gástrica.

25 La prostaglandina E₂ (PGE₂) ejerce alodinia a través del subtipo de receptor EP₁ e hiperalgesia a través de los receptores EP₂ y EP₃ en la médula espinal de ratón. Además, se ha demostrado que las respuestas de sensibilidad al dolor en ratón deficiente en EP₁ se reducen en aproximadamente el 50%. El antagonista del receptor EP₁ (ONO-8711) reduce la hiperalgesia y alodinia en un modelo de rata de lesión de constricción crónica e inhibe la hiperalgesia mecánica en un modelo de roedor de dolor posoperatorio. Se ha demostrado la eficacia de antagonistas del receptor EP₁ en el tratamiento de dolor visceral en un modelo humano de hipersensibilidad. Por tanto, ligandos de prostaglandina selectivos, agonistas o antagonistas, dependiendo de qué subtipo de receptor E de prostaglandina esté considerándose, tienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo convencional y además inhiben las contracciones uterinas inducidas por hormonas y tienen efectos anticancerígenos. Estos compuestos tienen una capacidad disminuida para inducir algunos de los efectos secundarios basados en el mecanismo de los AINE que son inhibidores de ciclooxigenasa indiscriminados. En particular, los compuestos tienen un potencial reducido para la toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido para efectos secundarios renales, un efecto reducido sobre tiempos de hemorragia y una capacidad atenuada para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina. Además, como resultado de las escasas rutas de prostaglandina posiblemente beneficiosas, estos agentes pueden tener eficacia y seguridad potenciadas con respecto a AINE y/o inhibidores de COX-2. Los receptores EP₄ también se han implicado en el dolor, hiperalgesia, alodinia e inflamación. (Véase la publicación n.º US 2005/0065200 para otras enfermedades que pueden tratarse mediante antagonistas del receptor EP₄).

45 El receptor TP (también conocido como TxA₂) es un subtipo de receptor prostanoide estimulado por el mediador endógeno tromboxano. La activación de este receptor da como resultado diversas acciones fisiológicas provocadas principalmente por sus efectos de constricción del músculo liso y de agregación de plaquetas, oponiéndose por tanto a los de la activación del receptor de prostaciclina.

50 Se han identificado receptores TP en riñones humanos en el glomérulo y el tejido vascular extraglomerular. La activación de receptores TP estrecha los capilares glomerulares y suprime las tasas de filtración glomerular indicando que los antagonistas del receptor TP pueden ser útiles para la disfunción renal en glomerulonefritis, diabetes mellitus y septicemia.

55 La activación de receptores TP induce broncoconstricción, un aumento de la permeabilidad microvascular, formación de edema mucoso y secreción de mucosidad, que son rasgos característicos típicos de asma bronquial. Se han investigado antagonistas de TP como posibles tratamientos para el asma dando como resultado, por ejemplo, seratrodist (AA-2414) activo por vía oral. El ramatroban es otro antagonista del receptor TP que actualmente está sometiéndose a ensayos clínicos de fase III como compuesto antiasmático.

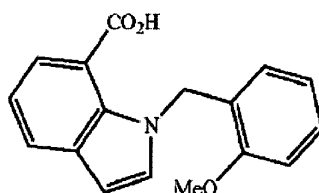
60 Ya que la estimulación del receptor DP₁ puede desencadenar una respuesta asmática en determinados individuos, los compuestos que tienen propiedades antagonistas de DP₁ pueden ser útiles como fármacos antiasmáticos. (Véase la publicación n.º 2004/0162323 para la divulgación de otras enfermedades y estados que pueden tratarse con antagonistas de DP).

65 Finalmente, el receptor FP modula la presión intraocular y media en la contracción del músculo liso de los músculos del esfínter en el tracto gastrointestinal y el útero. Por tanto, los antagonistas del receptor FP son útiles para el

tratamiento de trastornos reproductivos. (Véase la patente estadounidense n.º 6.511.999 para otras enfermedades y estados que pueden tratarse con antagonistas del receptor FP).

Como antecedentes adicionales para la presente invención, véase la solicitud de patente estadounidense publicada 2007/0060596.

Además, en la publicación de solicitud de patente estadounidense 2011/0028463, los inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos sobre un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor EP₄, y como un resultado, han encontrado que diversos derivados de amida que tienen un grupo carboxílico o un equivalente del mismo muestran una excelente acción antagonista del receptor EP₄. Ya que el compuesto de esta invención tiene una excelente acción antagonista del receptor EP₄, es útil como un agente para la prevención y/o el tratamiento de insuficiencia renal crónica o nefropatía diabética. A continuación se muestra un compuesto a modo de ejemplo de esta publicación.



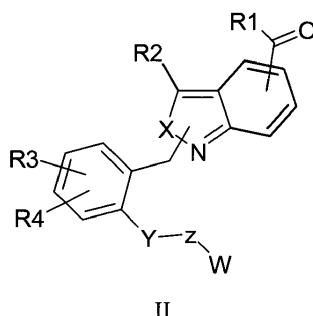
Sumario de la invención

Esta invención proporciona compuestos, que son ácidos 1-({halo-2-[(2-hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido)oxi]fenil}metil)-(heteroaril con nitrógeno bicíclico condensado)carboxílicos. Preferiblemente dicho halo es cloro o bromo y dicho alquilo es un alquilo de cadena ramificada que tiene desde 4 hasta 7 carbonos, por ejemplo 3-etilbutilo o 2-metilpropilo.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable y a su uso en medicina, en particular su uso en el tratamiento de estados mediados por la acción de ligandos para los receptores de prostaglandina (PG) DP₁, FP, EP₁ y EP₄. Los compuestos de esta invención también son útiles para el tratamiento de estados mediados por la acción de ligandos para el receptor de tromboxano (TP).

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen:

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula II:



en la que X es N;

Y es (CH₂)_m en el que m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

Z se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂ y (CH₂)_p, en el que p es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

W es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

R₁ es OH;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano

y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

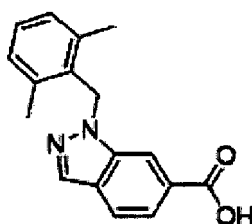
R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

en la que un hidrocarbilo se refiere a un radical hidrocarbonado que solo tiene átomos de hidrógeno y carbono;

en la que hidrocarbilo sustituido se refiere a un radical hidrocarbilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de hidrógeno y/o carbono están reemplazados por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo;

en la que alquilo se refiere a un hidrocarburo alifático saturado cíclico, ramificado o de cadena lineal, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxilo, =O, =S, NO₂, halógeno, dimetilamino y SH;

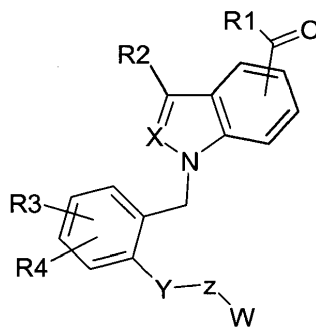
con la condición de que el compuesto no sea 2.



2. El compuesto según el párrafo 1 en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido con halógeno.

3. El compuesto según el párrafo 2 en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido con flúor.

4. El compuesto según el párrafo 1 en el que dicho compuesto se representa por la fórmula III



III

5. El compuesto según el párrafo 4 en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano.

6. El compuesto según el párrafo 4 en el que R₃ es cloro o bromo.

7. El compuesto según el párrafo 4 en el que R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano.

8. El compuesto según el párrafo 4 en el que W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano.

9. El compuesto según el párrafo 4 en el que W es alquilo.

10. El compuesto según el párrafo 4 en el que W es un alquilo de cadena ramificada.

11. El compuesto según el párrafo 4 en el que los compuestos son antagonistas de PG.

12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(2-cloro-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(2-bromo-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
10 ácido 1-[2-bromo-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-[2-cloro-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico;
15 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
20 ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
25 ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-[5-bromo-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
30 ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;
35 ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(2-(trifluorometil)-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropil-2-metilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
40 ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
45 ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
50 ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometilbencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
55 ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-[5-bromo-2-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-[5-cloro-2-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
60 ácido 1-[2-(4-clorobenciloxi)-5-trifluorometilbencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
ácido 1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
65 ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;

- ácido 2-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-2H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 2-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-2H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 2-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-2H-indazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico;
- ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-6-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico;
- 20 ácido 2-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-2H-indazol-6-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico;
- 25 ácido 1-(5-cloro-3-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-bencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(4,5-dicloro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 30 ácido 1-(3-isobutoxi-6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(1-etil-propoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- 35 ácido 1-[5-bromo-2-(2,2-dimetilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-hidroxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 40 ácido 1-[5-(2,2-difluoro-etoxi)-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-difluorometoxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 45 ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- 50 ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- 55 amida de ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico; y
- 60 ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico.

13. Los compuestos según los párrafos 4 o 12 en los que los compuestos son para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en uveítis, estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de

5 inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, endometriosis, trastornos de la fertilidad, hiperpirexia, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, estados inflamatorios, calambres menstruales, crecimiento de
 10 tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis perenne, parto prematuro, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, molestias y dolores musculares y adyuvante quirúrgico para
 15 minimizar el dolor, la inflamación y la formación de cicatriz/queloide.

14. El compuesto según el párrafo 10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, uveítis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones
 15 celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, endometriosis, trastornos de la fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, estados
 20 inflamatorios, crecimiento de tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, parto prematuro, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia.

25 15. Un compuesto según el párrafo 1 para su uso en un método que comprende administrar dicho compuesto.

16. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho compuesto se administra para tratar enfermedades o estados mediados por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄.

30 17. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el dicho estado o enfermedad está relacionado con inflamación.

18. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicha enfermedad o estado mediado por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ se selecciona del grupo que consiste en estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis
 35 alérgica, uveítis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, endometriosis, trastornos de la fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades
 40 inmunitarias y autoinmunitarias, estados inflamatorios, crecimiento de tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, parto prematuro, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia.

45 19. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho compuesto se administra como adyuvante quirúrgico en oftalmología para la extracción de cataratas e inserción de cristalino artificial, intervenciones de implante ocular, queratotomía radial fotorrefractiva y otras intervenciones oftalmológicas con láser.

50 20. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho compuesto se administra como adyuvante quirúrgico en una intervención que implica incisiones en la piel, alivio del dolor y la inflamación y la formación de cicatriz/queloide tras la cirugía, para el tratamiento de lesiones deportivas y molestias y dolores generales en músculos y articulaciones.

55 21. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicha enfermedad o estado mediado por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es una enfermedad o estado mediado por el receptor EP₁ y/o EP₄.

22. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicha enfermedad o estado mediado por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es un estado alérgico.

60 23. El compuesto para su uso según el párrafo 22, en el que dicho estado es alergia cutánea.

24. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado es una alergia ocular.

65 25. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado es una alergia respiratoria.

26. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en congestión nasal, rinitis y asma.
27. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad se refiere a dolor.
28. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en artritis, migrañas y cefalea.
29. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad está asociado con el tracto gastrointestinal.
30. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en úlcera péptica, ardor de estómago, esofagitis por reflujo, esofagitis erosiva, dispepsia no ulcerosa, infección por *Helicobacter pylori*, laringitis y síndrome del intestino irritable.
31. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en hiperalgesia y alodinia.
32. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad está relacionado con secreción de mucosidad.
33. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicha secreción de mucosidad es gastrointestinal.
34. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicha secreción de mucosidad se produce en la nariz, senos, garganta o pulmones.
35. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad está relacionado con cólico abdominal.
36. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad es síndrome del intestino irritable.
37. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad es un trastorno hemorrágico.
38. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad es un trastorno del sueño.
39. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad es mastocitosis.
40. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad está asociado con temperatura corporal elevada.
41. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad está asociado con hipertensión ocular y glaucoma.
42. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado o enfermedad está asociado con hipotensión ocular.
43. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado se refiere a intervenciones quirúrgicas para tratar dolor, inflamación y otras secuelas no deseadas en el que dicha intervención quirúrgica incluye incisión, cirugía con láser o implantación.
44. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado se refiere a dolor e inflamación y formación de cicatriz y queloide tras la cirugía.
45. El compuesto para su uso según el párrafo 15, en el que dicho estado está relacionado con enfermedades de reproducción femenina, asociadas con calambres menstruales, endometriosis y parto prematuro.
46. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto según el párrafo 1.
47. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el párrafo 1.
48. El compuesto según los párrafos 1-14, en el que los compuestos son antagonistas de PG.
49. Los compuestos según los párrafos 1-14, en los que los compuestos son útiles para tratar o reducir los síntomas de una enfermedad o estado mediado por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP EP₁ o EP₄ y en los que dicho compuesto se

envasa y etiqueta para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en uveítis, estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, endometriosis, trastornos de la fertilidad, hiperpirexia, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, estados inflamatorios, calambres menstruales, crecimiento de tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis perenne, parto prematuro, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, molestias y dolores musculares y adyuvante quirúrgico para minimizar el dolor, la inflamación y la formación de cicatriz/queloide.

Breve descripción de las figuras del dibujo

Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran esquemas de reacción para la preparación de los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes términos se usan para definir la invención divulgada.

“Hidrocarbilo” se refiere a un radical hidrocarbonado que solo tiene átomos de hidrógeno y carbono. Preferiblemente, el radical hidrocarbilo tiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 12 átomos de carbono y lo más preferiblemente desde 1 hasta 7 átomos de carbono.

“Hidrocarbilo sustituido” se refiere a un radical hidrocarbilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de hidrógeno y/o carbono están reemplazados por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, por ejemplo fluoro, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, fosfato, tiol, etc.

“Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado cíclico, ramificado o de cadena lineal. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 12 carbonos. Más preferiblemente, es un alquilo de desde 4 hasta 10 carbonos, lo más preferiblemente de 4 a 8 carbonos. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxilo, =O, =S, NO₂, halógeno, dimetilamino y SH.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado cíclico. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 12 carbonos. Más preferiblemente, tiene desde 4 hasta 7 carbonos, lo más preferiblemente 5 o 6 carbonos.

“Arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, COOR⁶, NO₂, CF₃, N(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, SR⁶, sulfoxilo, sulfona, CN y OR⁶, en el que R⁶ es alquilo.

“Arilo carbocíclico” se refiere a un grupo arilo en el que los átomos del anillo son carbono.

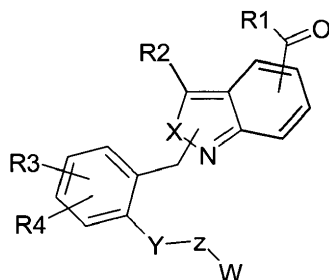
“Heteroarilo o arilo heterocíclico” se refiere a un grupo arilo que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos como átomos del anillo, siendo el resto de los átomos del anillo carbono. Los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Por tanto, los grupos arilo heterocíclico incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-(alquil inferior)pirrolo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo y similares. Preferiblemente, el grupo heteroarilo tiene desde 2 hasta 10 carbonos. Más preferiblemente, tiene desde 3 hasta 10 carbonos, lo más preferiblemente 3 carbonos.

Las composiciones farmacéuticas contempladas en el presente documento incluyen composiciones en las que el principio activo está contenido en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. Una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para alcanzar a propósito declarado (por ejemplo, lograr el efecto para el que se administra, tratar una enfermedad, reducir uno o más síntomas de una enfermedad o estado). Un ejemplo de una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, la prevención o la reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que puede denominarse “cantidad terapéuticamente eficaz”. Una “reducción” de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) significa la disminución de la intensidad o frecuencia del/de los síntoma(s) o eliminación del/de los síntoma(s). La cantidad eficaz real para una aplicación particular dependerá, entre otras cosas, del estado que esté tratándose.

“Tratamiento”, “trata” o “tratar” pueden referirse a curar cualquier enfermedad o estado o a reducir o aliviar los

síntomas de la enfermedad o estado.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general II:



II

en la que X es N;

Y es $(CH_2)_m$ en el que m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

Z se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y $(CH_2)_p$, en el que p es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

W es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

R_1 es OH;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

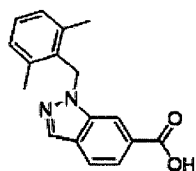
R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

en la que un hidrocarbilo se refiere a un radical hidrocarbonado que solo tiene átomos de hidrógeno y carbono;

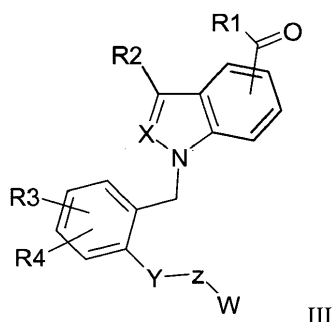
en la que hidrocarbilo sustituido se refiere a un radical hidrocarbilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de hidrógeno y/o carbono están reemplazados por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo;

en la que alquilo se refiere a un hidrocarburo alifático saturado cíclico, ramificado o de cadena lineal, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxilo, =O, =S, NO_2 , halógeno, dimetilamino y SH;

con la condición de que el compuesto no sea



Preferiblemente, el compuesto de la invención se representa por la fórmula III:



R₁ es OH;

- 5 Preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido con halógeno, por ejemplo alquilo sustituido con flúor;

X es N;

- 10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano. Preferiblemente R₃ es cloro o bromo;

- 15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano. Preferiblemente R₄ es H;

Preferiblemente, Y está ausente, es decir n es 0;

Preferiblemente, Z es O;

- 20 Preferiblemente, W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

- 25 Más preferiblemente W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, por ejemplo alquilo de cadena ramificada tal como 2-etilbutilo, 2-metilpropilo, etc.

Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:

- 30 ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-5-carboxílico;
 ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 ácido 1-(2-cloro-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 35 ácido 1-(2-bromo-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 ácido 1-[2-bromo-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 ácido 1-[2-cloro-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico;
 40 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 45 ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 50 ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 ácido 1-[5-bromo-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 55 ácido 1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

- ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 5 ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-(trifluorometil)-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 10 ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropil-2-metilmtoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 15 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- 20 ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- 25 ácido 1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometilbencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(1-metilciclopropilmetoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- 30 ácido 1-[5-cloro-2-(1-metilciclopropilmetoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico;
- 35 ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-[2-(4-clorobenciloxi)-5-trifluorometilbencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 40 ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-2H-indazol-4-carboxílico;
- 45 ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-4-carboxílico;
- 50 ácido 2-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-2H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-4-carboxílico;
- 55 ácido 2-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-2H-indazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico;
- ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-6-carboxílico;
- 60 ácido 1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico;
- ácido 2-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-2H-indazol-6-carboxílico;
- 65 ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-3-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

- ácido 1-(2-isobutoxi-5-metanosulfonilbencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 5 ácido 1-(4,5-dicloro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(3-isobutoxi-6-metilpiridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(1-etilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- 10 ácido 1-[5-bromo-2-(2,2-dimetilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- 15 ácido 1-(5-hidroxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-difluorometoxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 20 ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- 25 ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- 30 amida de ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- 35 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico;
- 40 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-2-metil-1H-indol-5-carboxílico;
- 45 ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-6-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indol-5-carboxílico;
- 50 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carboxílico;
- 55 ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-3-metil-1H-indol-5-carboxílico;
- ácido 1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometoxibencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico;
- 60 ácido 1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometoxibencil]-3-metil-1H-indol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 65 ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(2-cloro-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(2-bromo-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-[2-bromo-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-[2-cloro-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico;

ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;

ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;

ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(2-(trifluorometil)-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropil-2-metilmtoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;

ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico; y,

ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico.

Tal como se muestra en las figuras 1, 2, 3 y 4, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos divulgados en los ejemplos.

De los siguientes ejemplos, se pretende que los dirigidos a la preparación de derivados de indazol ilustren la presente invención.

Los reactivos y condiciones usados en las figuras 1, 2, 3 y 4 y los ejemplos puede abreviarse de la siguiente manera:

Ac es acetilo;

DCM es diclorometano;

DTAD es azodicarboxilato de di-terc-butilo;

TFA es ácido trifluoroacético;

TA es temperatura ambiente;

Ph es fenilo;

DiBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio;

DMF es dimetilformamida;

Et es etilo;

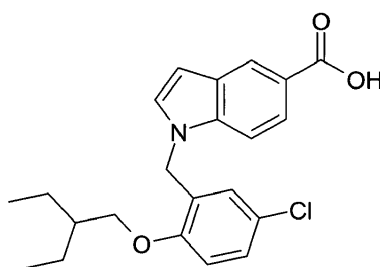
THF es tetrahidrofurano;

DMAP es 4-dimetilaminopiridina;

HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico.

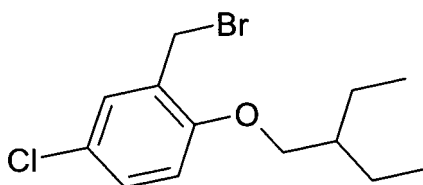
EJEMPLO 1

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)BENCIL]-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO 3.



Etapas 1

2-bromometil-1-cloro-4-(2-etilbutoxi)-benceno 1.



Se añadieron a una disolución de 5 g de 4-cloro-2-metilfenol (35 mmol) en DMF (75 ml), 10 g de carbonato de potasio (70 mmol), 0,5 g de yoduro de tetrabutilamonio (1,4 mmol) y 7,7 ml de 3-clorometilpentano (52,6 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 20 horas. Se vertió la mezcla en una disolución de NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con HCl acuoso y con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se usó el producto bruto (5,1 g) sin purificación adicional. LC-EM: m/z 227 M + H⁺.

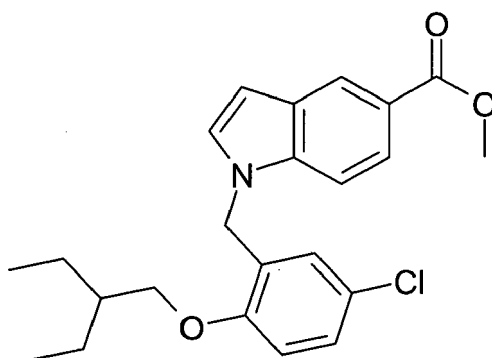
Se sometió a reflujo una disolución de 1-cloro-4-(2-etilbutoxi)-2-metil-benceno (5,1 g, 22,5 mmol), N-bromosuccinimida (4,8 g, 27 mmol) y peróxido de benzoilo (0,27 g, 1,1 mmol) en CCl₄ (50 ml) con iluminación de una lámpara de alta energía durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 × 75 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad para dar bromuro 1 como un aceite marrón claro, 3,9 g (57 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ, 7,25 (m, 2H, ArH), 6,80 (dd, 1H, ArH), 4,50 (s, 2H, ArCH), 3,93 (dd, 2H, CH₂), 1,73 (m, 1H, -CH), 1,54 (m, 4H, -CH₂), 0,94 (m, 6H -CH₃).

LC-EM: m/z 306 M + H⁺

Etapas 2

Éster metílico del ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-5-carboxílico 2



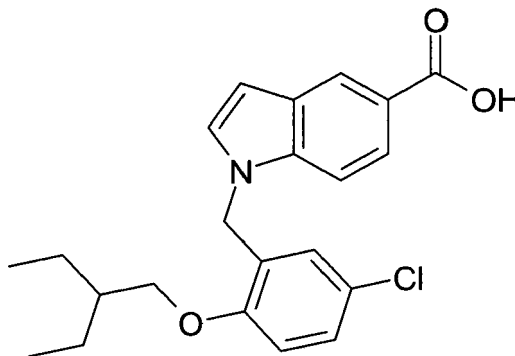
Se añadieron a una disolución de 2-bromometil-1-cloro-4-(2-etilbutoxi)-benceno 1 0,11 g (0,63 mmol) en DMF (2,5 ml), 0,24 g de carbonato de potasio (1,74 mmol), 0,02 g de yoduro de tetrabutilamonio y 0,22 g de indol-5-carboxilato de metilo (1,26 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 150°C en un reactor de microondas Emrys durante 20 minutos. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con HCl acuoso (20 ml, 2 M) y con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto sobre sílice para producir 0,04 g de éster metílico del ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-5-carboxílico 2 como un sólido blanco (16 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,43 (d, 1H, ArH), 7,91 (dd, 1H, ArH), 7,32 (d, 1H, ArH), 7,19 (dd, 2H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,70 (dd, 1H, ArH), 6,66 (dd, 1H, ArH), 5,31 (s, 2H, ArCH₂), 3,95 (s, 2H, CH₃), 3,94 (dd, 2H, CH₂) 1,70 (m, 1H, CH), 1,47 (m, 4H, CH₂), 0,95 (m, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 400 M + H⁺.

Etapa 3

Ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-5-carboxílico 3.



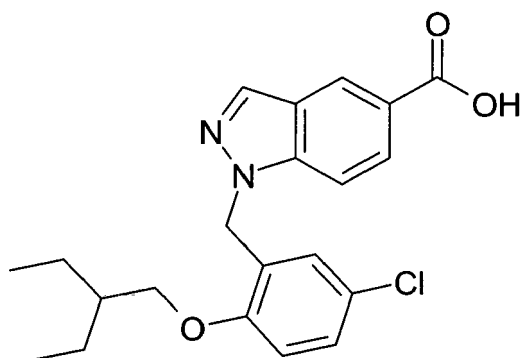
Se añadió a una disolución de 0,04 g de éster metílico del ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-5-carboxílico 2 (0,1 mmol) en una mezcla de THF (2 ml) y metanol (1 ml), una disolución de LiOH (0,12 g en 0,7 ml de H₂O). Se calentó la mezcla resultante a 100 °C en un reactor de microondas Emrys durante 10 minutos. Se vertió la mezcla en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto sobre sílice para producir 21,9 mg (57 %) de ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indol-5-carboxílico 3 como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H, ArH), 7,99 (dd, 1H, ArH), 7,37 (dd, 1H, ArH), 7,20 (dd, 2H, ArH), 6,86 (d, 1H, ArH), 6,74 (dd, 1H, ArH), 6,70 (dd, 1H, ArH), 5,33 (s, 2H, ArCH₂), 3,92 (dd, 2H, CH₂) 1,70 (m, 1H, CH), 1,47 (m, 4H, CH₂), 0,95 (m, 6H, CH₃).

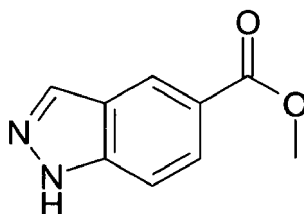
LC-EM: m/z 386 M + H⁺.

EJEMPLO 2

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO 6.

Etapas 1

- 5 Éster metílico del ácido 1H-indazol-5-carboxílico 4.



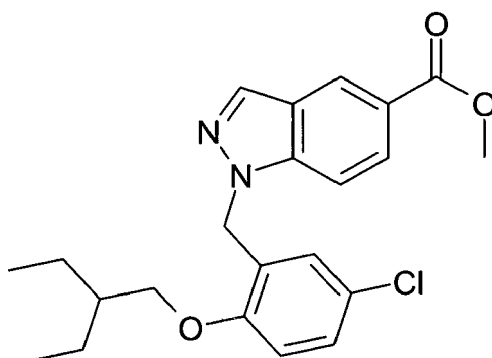
10 Se calentó una disolución de 0,25 g de ácido de 1H-indazol-5-carboxílico (1,54 mmol) en metanol (2,5 ml) y H₂SO₄ conc. (0,1 ml) a 100 °C en un reactor de microondas Emrys durante 5 minutos. Se vertió la mezcla en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se retiraron los compuestos volátiles a vacío para producir 0,086 g de éster metílico del ácido 1H-indazol-5-carboxílico (32 %) 4 como un sólido amarillo pálido.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, δ 8,58 (dd, 1H, ArH), 8,21 (d, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,54 (d, 2H, ArH), □ 3,98 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 177 M + H⁺.

Etapas 2

- 20 Éster metílico del ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 5.



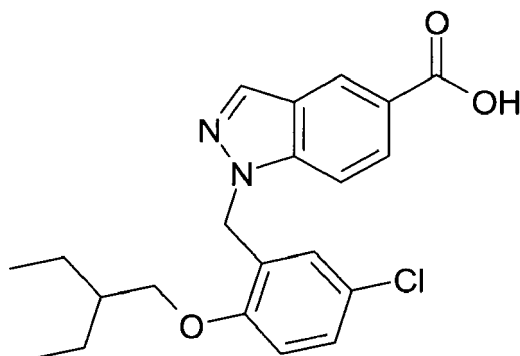
- 25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 2.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ □ 8,55 (dd, 1H, ArH), 8,18 (d, 1H, ArH), 8,05 (dd, 1H, ArH), 7,40 (d, 1H, ArH), □ 7,20 (dd, 1H, ArH), 6,84 (d, 1H, ArH), 6,80 (dd, 1H, ArH), 5,60 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,91 (dd, 2H, CH₂), 1,70 (m, 1H, CH), 1,47 (m, 4H, CH₂), 0,94 (m, 6H, CH₃).

30 LC-EM: m/z 401 M + H⁺.

Etapas 3

- 35 Ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 6.



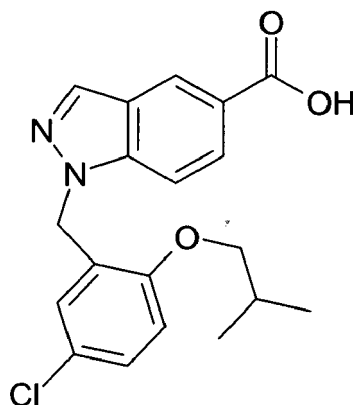
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,66 (dd, 1H, ArH), 8,22 (d, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,45 (d, 1H, ArH), 7,21 (dd, 1H, ArH), 6,85 (dd, 1H, ArH), 6,83 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 3,91 (d, 2H, CH₂), 1,70 (m, 1H, CH), 1,47 (m, 4H, CH₂), 0,95 (m, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 387 M + H⁺.

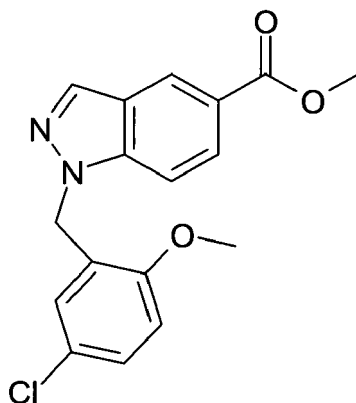
EJEMPLO 3

ÁCIDO 1-(2-CLORO-5-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 10.



Etapas 1

Éster metílico del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 7.



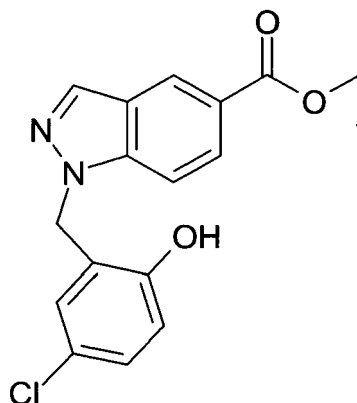
Se calentó una disolución de éster metílico del ácido 1H-indazol-5-carboxílico, 4, (0,05 g 0,28 mmol), trifenilfosfina (0,11 g, 0,43 mmol), di-terc-butilazodicarboxilato (0,1 g, 0,43 mmol) y (5-cloro-2-metoxifenil)-metanol, (0,075 g, 0,43 mmol) en una mezcla de THF (1 ml) y tolueno (1 ml) a 120 °C en un reactor de microondas Emrys durante 20 min. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto sobre sílice para producir éster

metílico del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 7. 0,035 g (38 %).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,07 (dd, 1H, ArH), 7,47 (dd, 1H, ArH), 7,22 (dd, 1H, ArH), 6,90 (d, 1H, ArH), 6,83 (dd, 1H, ArH), 5,59 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H, CH₃).

Etapa 2

Éster metílico del ácido 1-(2-cloro-5-hidroxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 8.



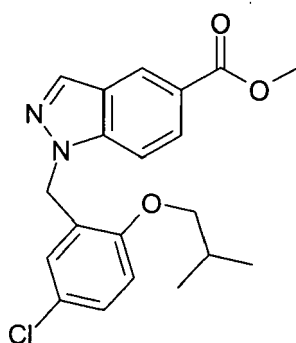
Se le añadió a una disolución de éster metílico del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 8, 0,09 g (0,27 mmol) en DCM seco (10 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C, 2,0 ml de tribromuro de boro (1 M en DCM) y se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 24 horas, se extinguió con MeOH y se sometió a reflujo durante 3 horas. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente, se le añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. Tras secado sobre MgSO₄, se retiraron los disolventes a vacío para producir 0,05 g de éster metílico del ácido 1-(2-cloro-5-hidroxi-bencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 8.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 7,84 (m, 2H, ArH), 7,28 (d, 1H, ArH), 7,19 (dd, 1H, ArH), 6,93 (d, 1H, ArH), 5,52 (s, 2H, ArCH₂), 4,03 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 317 M + H⁺.

Etapa 3

Éster metílico del ácido 1-(2-cloro-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 9.



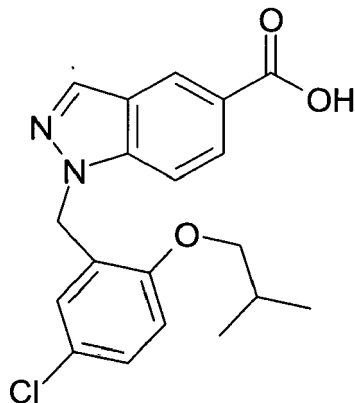
Una disolución de éster metílico del ácido 1-(2-cloro-5-hidroxi-bencil)-1H-indazol-5-carboxílico 8 (0,1 g g 0,33 mmol), trifenilfosfina (0,173 g, 0,66 mmol), di-terc-butilazodicarboxilato (0,15 g, 0,66 mmol) y 2-metil-1-propanol (0,061 ml, 0,66 mmol) en THF (3 ml) estuvo a 120 °C en microondas durante 20 min. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto sobre sílice para producir éster metílico del ácido 1-(2-cloro-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 9. 0,09 g (73 %).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,18 (s, 1H, ArH), 8,05 (dd, 1H, ArH), 7,43 (d, 1H, ArH), 7,20 (dd, 1H, ArH), 6,83 (s, 1H, ArH), 6,81 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,77 (d, 2H, CH₂), 2,11 (m, 1H, CH), 1,04 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 373 M + H⁺.

Etapas 4

Ácido 1-(2-cloro-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 10.



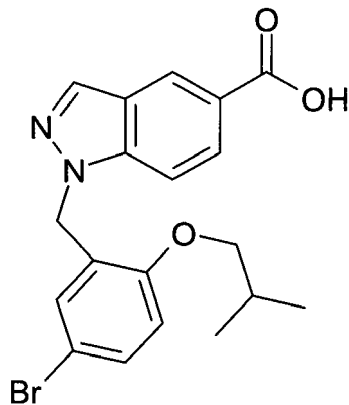
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,64 (s, 1H, ArH), 8,22 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,47 (d, 1H, ArH), 7,21 (dd, 1H, ArH), 6,86 (d, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,63 (s, 2H, ArCH₂), 3,78 (d, 2H, CH₂), 2,10 (m, 1H, CH), 1,04 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 359 M + H⁺.

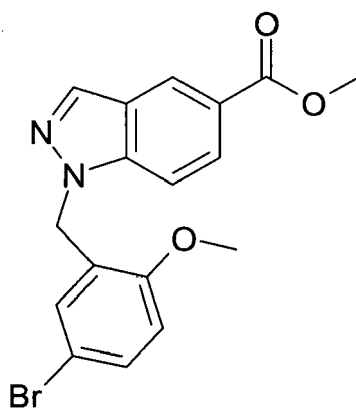
EJEMPLO 4

ÁCIDO 1-(2-BROMO-5-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 14.



Etapas 1

Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-metoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 11.



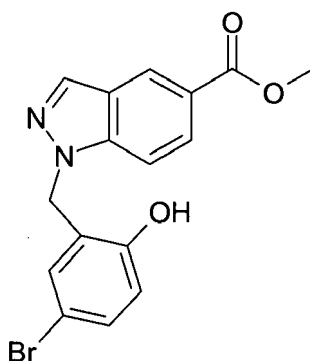
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 1. Pero usando (5-bromo-2-metoxifenil)-metanol, en lugar de (5-cloro-2-metoxifenil)-metanol,

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,07 (dd, 1H, ArH), 7,47 (dd, 1H, ArH), 7,22 (dd, 1H, ArH), 6,90 (d, 1H, ArH), 6,83 (dd, 1H, ArH), 5,59 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 376 M + H⁺.

Etapa 2

Éster metílico del ácido 1-(2-bromo-5-hidroxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 12.



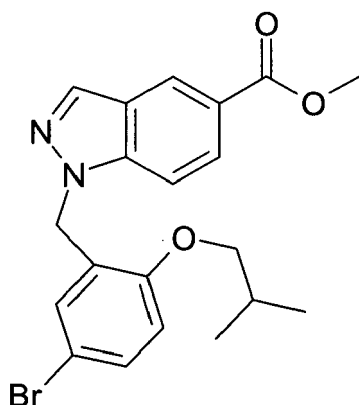
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 2.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,56 (s, 1H, ArH), 8,18 (dd, 1H, ArH), 8,16 (dd, 1H, ArH), 7,58 (d, 1H, ArH), 7,42 (d, 1H, ArH), 7,35 (dd, 1H, ArH), 6,90 (d, 1H, ArH), 5,47 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 362 M + H⁺.

Etapa 3

Éster metílico del ácido 1-(2-bromo-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 13.



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

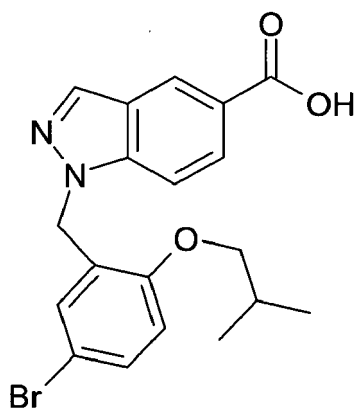
- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,06 (dd, 1H, ArH), 7,43 (d, 1H, ArH), 7,35 (dd, 1H, ArH), 6,99 (d, 1H, ArH), 6,76 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,76 (d, 2H, CH₂), 2,11 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 418 M + H⁺.

10

Etapas 4

Ácido 1-(2-bromo-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 14



15

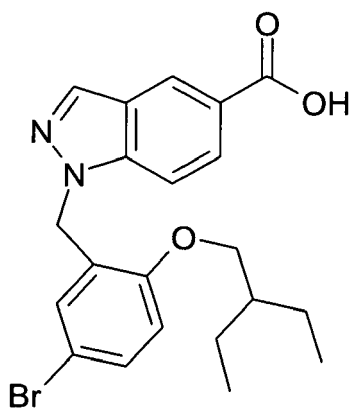
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

- 20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,21 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,48 (d, 1H, ArH), 7,36 (dd, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,63 (s, 2H, ArCH₂), 3,77 (d, 2H, CH₂), 2,11 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 6H, CH₃).

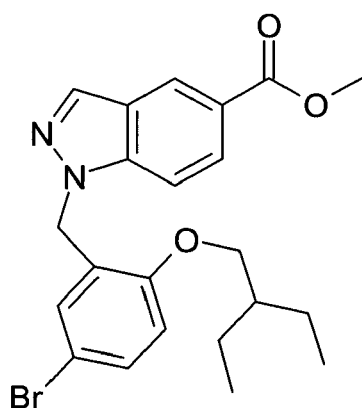
LC-EM: m/z 404 M + H⁺.

25 EJEMPLO 5

ÁCIDO 1-[2-BROMO-5-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 16.

Etapas 1

- 5 Éster metílico del ácido 1-[2-bromo-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 15.



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

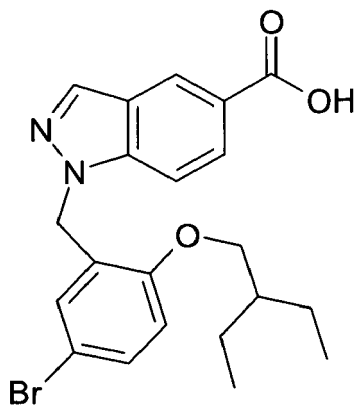
- 10 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,18 (s, 1H, ArH), 8,05 (dd, 1H, ArH), 7,41 (d, 1H, ArH), $\square$ 7,35 (dd, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,60 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,90 (d, 2H, CH₂), 1,69 (m, 1H, CH), 1,46 (m, 4H, CH₂), 0,94 (t, 6H, CH₃).

- 15 LC-EM: m/z 446 M + H⁺.

Etapas 2

Ácido 1-[2-bromo-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 16.

20



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,22 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,45 (d, 1H, ArH), $\square$ 7,36 (dd,

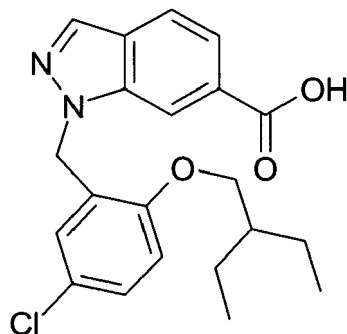
^1H , ArH), 6,99 (d, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 3,92 (s, 3H, CH₃), 3,90 (d, 2H, CH₂), 1,69 (m, 1H, CH), 1,46 (m, 4H, CH₂), 0,94 (t, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 446 M + H⁺.

5

EJEMPLO 6

ÁCIDO 1-[2-CLORO-5-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-6-CARBOXÍLICO, 21.

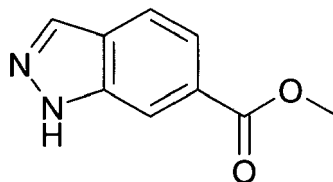


10

Etapa 1

Éster metílico del ácido 1H-indazol-6-carboxílico 17.

15



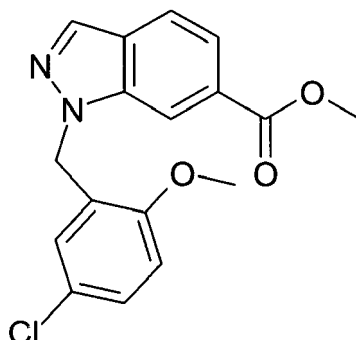
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 2, etapa 1.

^1H -RMN (CDCl₃, δ 10,37 (s ancho, 1H, -NH), 8,29 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,85 (dd, 2H, ArH), $\square$ 3,99 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 177 M + H⁺.

Etapa 2

Éster metílico del ácido 1-(2-cloro-5-metoxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico, 18.



30

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 1.

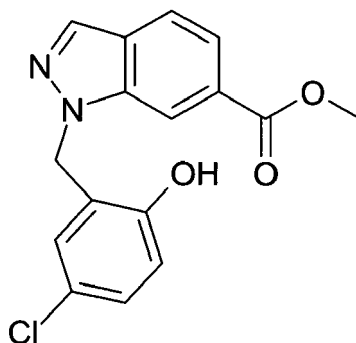
^1H -RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,27 (s, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, ArH), 7,80 (m, 2H, ArH), 7,20 (dd, 1H, ArH), 6,89 (dd, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,63 (s, 2H, ArCH₂), 3,96 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 3H, CH₃).

35

LC-EM: m/z 331 M + H⁺.

Etapa 3

Éster metílico del ácido 1-(2-cloro-5-hidroxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico, 19.



5

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 2.

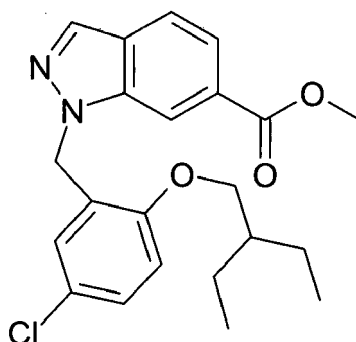
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 7,84 (m, 2H, ArH), 7,29 (d, 1H, ArH), 7,19 (dd, 1H, ArH), 6,94 (d, 1H, ArH), 5,52 (s, 2H, ArCH₂), 4,03 (s, 3H, CH₃).

10

LC-EM: m/z 331 M + H⁺.

Etapas 4

15 Éster metílico del ácido 1-[2-cloro-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico 20.



20

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,18 (s, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 7,83 (m, 2H, ArH), 7,20 (dd, 1H, ArH), 6,84 (d, 1H, ArH), 6,72 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,92 (d, 2H, CH₂), 1,73 (m, 1H, CH), 1,48 (m, 4H, CH₂), 0,95 (t, 6H, CH₃).

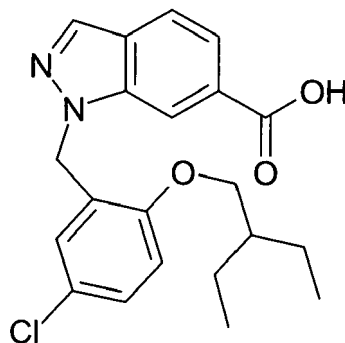
25

LC-EM: m/z 401 M + H⁺.

Etapas 5

30

Ácido 1-[2-cloro-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico, 21.



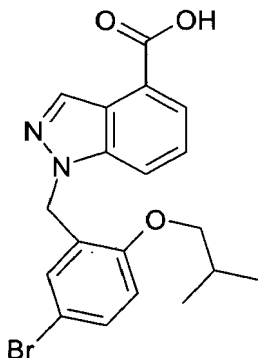
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, ArH), 7,88 (m, 2H, ArH), 7,21 (dd, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,68 (s, 2H, ArCH₂), 3,93 (d, 2H, CH₂), 1,76 (m, 1H, CH), 1,48 (m, 4H, CH₂), 0,95 (t, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 387 M + H⁺.

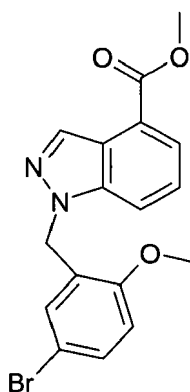
EJEMPLO 7

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 25.



Etapa 1

Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-metoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico, 22.



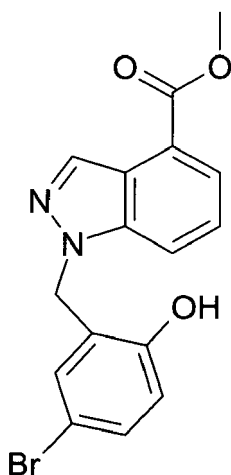
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 1.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,56 (s, 1H, ArH), 7,94 (d, 1H, ArH), 7,65 (d, 1H, ArH), 7,44 (dd, 1H, ArH), 6,98 (d, 1H, ArH), 6,76 (m, 2H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂), 4,04 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 376 M + H⁺.

Etapa 2

Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-hidroxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico, 23.



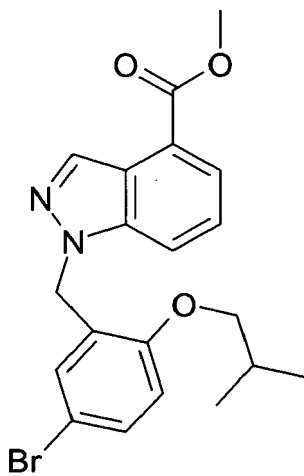
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 2.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,48 (s, 1H, ArOH), 8,59 (s, 1H, ArH), 7,98 (d, 1H, ArH), 7,78 (d, 1H, ArH), 7,56 (dd, 1H, ArH), 7,39 (d, 1H, ArH), 7,33 (dd, 1H, ArH), 6,89 (d, 1H, ArH), 5,49 (s, 2H, ArCH₂), 4,03 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 362 M + H⁺.

10 Etapla 3

Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico, 24.

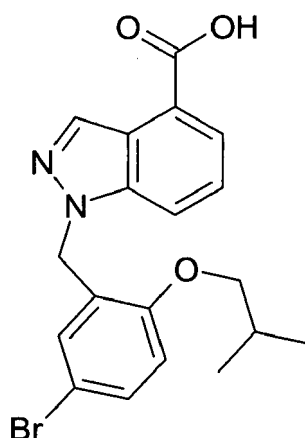


- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.
- 20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,58 (s, 1H, ArH), 7,96 (d, 1H, ArH), 7,63 (d, 1H, ArH), 7,43 (dd, 1H, ArH), 7,33 (dd, 1H, ArH), 6,91 (d, 1H, ArH), 6,76 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 4,05 (s, 3H, CH₃), 3,76 (d, 2H, CH₂), 2,12 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 418 M + H⁺.

25 Etapla 4

Ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico, 25.



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

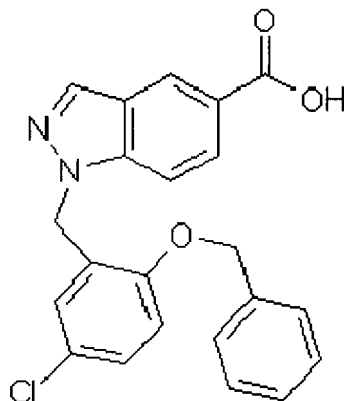
- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,67 (s, 1H, ArH), 8,07 (d, 1H, ArH), 7,71 (d, 1H, ArH), 7,48 (dd, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 6,97 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,68 (s, 2H, ArCH₂), 3,78 (d, 2H, CH₂), 2,12 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 404 M + H⁺.

10

EJEMPLO 8

ÁCIDO 1-(2-BENCILOXI-5-CLOROBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 27.

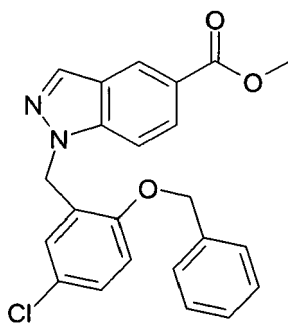


15

Etapla 1

Éster metílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 26.

20



Se le añadió a una disolución de éster metílico del ácido 1-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 8, 0,04 g (0,13 mmol) en acetonitrilo (10 ml), bromuro de bencilo (0,026 g, 0,15 mmol) y K₂CO₃ (0,026 g, 0,19 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 2 horas, después se filtraron los sólidos y se retiraron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto sobre sílice para producir 0,05 g de éster metílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 28 como un sólido blanco.

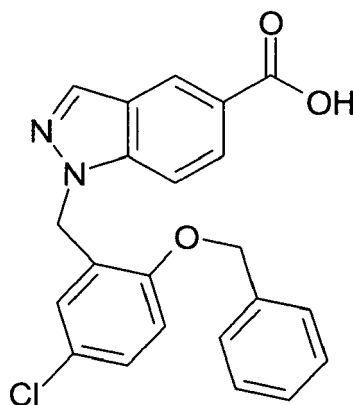
25

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, ArH), 7,92 (dd, 1H, ArH), 7,44-7,25 (m, 6H, ArH), $\square$ 7,21 (dd, 1H, ArH), 6,96 (d, 1H, ArH), 6,89 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂), 5,09 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃).

5 LC-EM: m/z 407 M + H⁺.

Etapas 2

10 Ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 27.



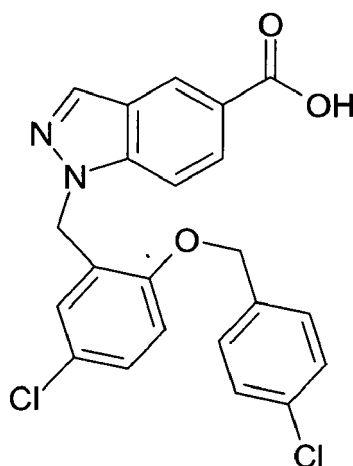
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,62 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 7,96 (dd, 1H, ArH), 7,45-7,30 (m, 6H, ArH), $\square$ 7,22 (dd, 1H, ArH), 7,01 (d, 1H, ArH), 6,91 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 5,08 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 407 M + H⁺.

20 EJEMPLO 9

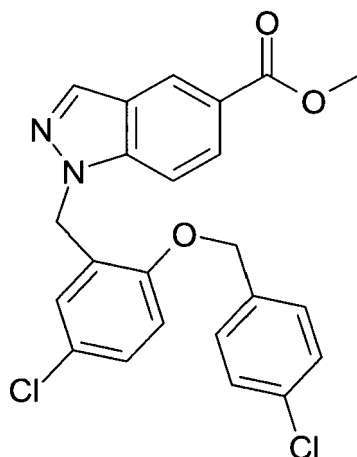
ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(4-CLOROBENCIOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 29.



25

Etapas 1

Éster metílico del ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 28.



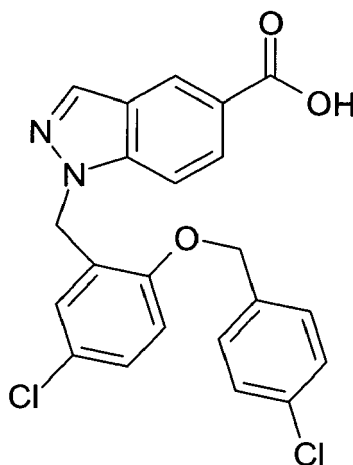
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 8, etapa 1.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 7,93 (dd, 1H, ArH), 7,38-7,17 (m, 6H, ArH), 6,98 (d, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 5,58 (s, 2H, ArCH₂), 5,01 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 442 M + H⁺.

10 Etapla 2

Ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 29.



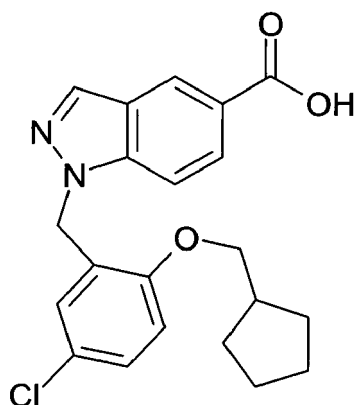
- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,63 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,00 (dd, 1H, ArH), 7,40-7,31 (m, 3H, ArH), 7,30-7,18 (m, 3H, ArH), 7,01 (d, 1H, ArH), 6,87 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂), 5,04 (s, 2H, ArCH₂).

- 20 LC-EM: m/z 428 M + H⁺.

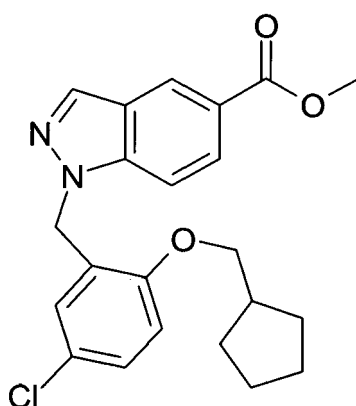
EJEMPLO 10

- 25 ÁCIDO 1-(5-CLORO-2-CICLOPENTILMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 31.



Etapas 1

- 5 Éster metílico del ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 30.



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

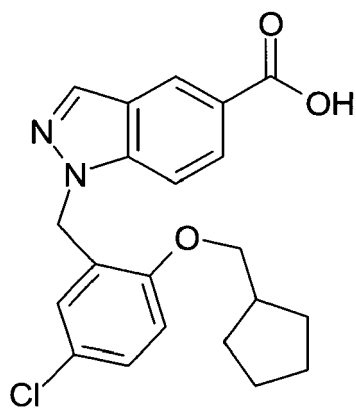
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,06 (dd, 1H, ArH), 7,45 (dd, 1H, ArH), 7,19 (dd, 1H, ArH), 6,86 (d, 1H, ArH), 6,81 (d, 1H, ArH), 5,30 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,87 (d, 2H, CH₂), 2,37 (m, 1H, CH), 1,92-0,81 (m, 8H, CH₂).

15 LC-EM: m/z 399 M + H⁺.

Etapas 2

Ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 31.

20



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

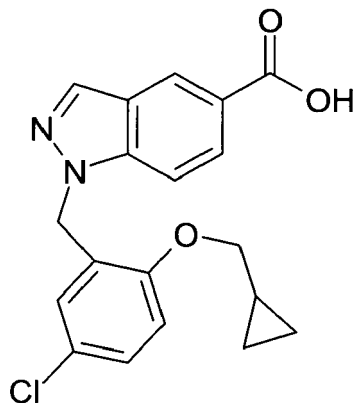
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,66 (s, 1H, ArH), 8,22 (s, 1H, ArH), 8,12 (dd, 1H, ArH), 7,50 (d, 1H, ArH), 7,21 (d, 1H,

ArH), 6,91 (d, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 3,88 (d, 2H, CH₂), 2,37 (m, 1H, CH), 1,83 (m, 2H, CH₂), 1,64 (m, 4H, CH₂), 1,45-1,21 (m, 2H, CH₂).

LC-EM: m/z 385 M + H⁺.

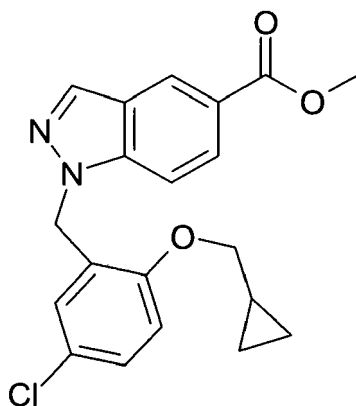
EJEMPLO 11

ÁCIDO 1-(5-CLORO-2-CICLOPROPILMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 33.



Etapa 1

Éster metílico del ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 32.

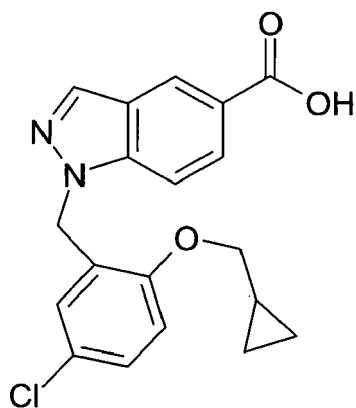


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3 y se usó sin purificación en la etapa posterior.

LC-EM: m/z 371 M + H⁺.

Etapa 2

Ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 33.



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

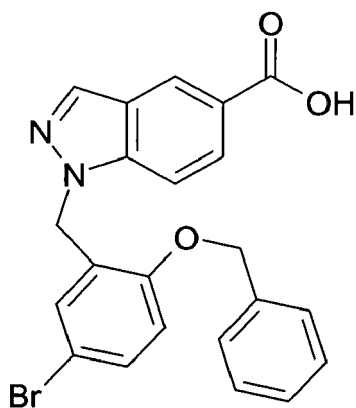
- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,63 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,63 (d, 1H, ArH), 7,20 (d, 1H, ArH), 7,06 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,64 (s, 2H, ArCH₂), 3,82 (d, 2H, CH₂), 1,24 (m, 1H, CH), 0,65 (m, 2H, CH₂), 0,33 (m, 2H, CH₂).

LC-EM: m/z 357 M + H⁺.

10

EJEMPLO 12

ÁCIDO 1-(2-BENCILOXI-5-BROMOBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 35.

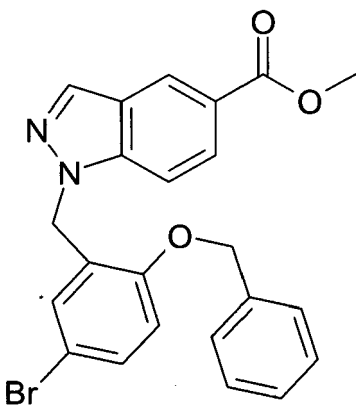


15

Etapla 1

Éster metílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 34.

20



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 8, etapa 1.

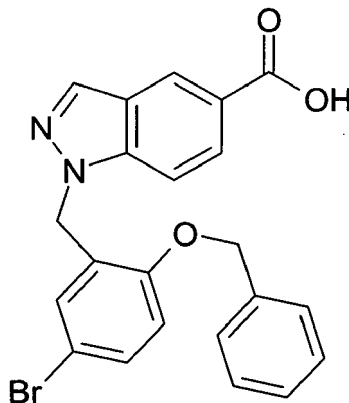
- 25 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, ArH), 7,91 (dd, 1H, ArH), 7,44-7,25 (m, 7H, ArH), 7,12

(dd, 1H, ArH), 6,84 (d, 1H, ArH), 5,60 (s, 2H, ArCH₂), 5,08 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 452 M + H⁺.

5 Etapla 2

Ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 35.



10

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, Etapa 3.

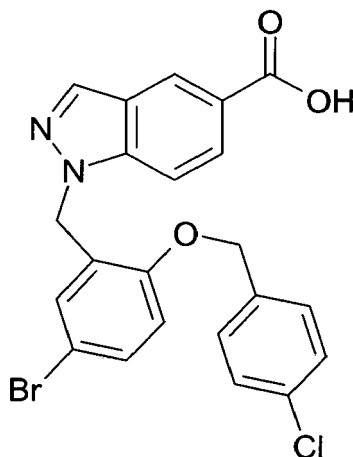
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,60 (s, 1H, ArH), 8,19 (s, 1H, ArH), 7,95 (dd, 1H, ArH), 7,43-7,29 (m, 7H, ArH), 7,17 (dd, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂), 5,08 (s, 2H, ArCH₂).

15

LC-EM: m/z 438 M + H⁺.

EJEMPLO 13

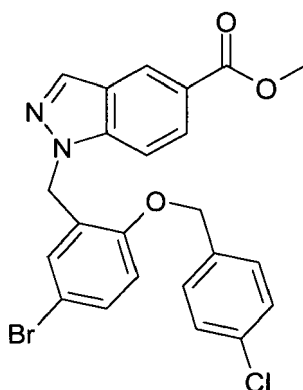
20 ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(4-CLOROBENCIOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 37.



Etapla 1

25

Éster metílico del ácido 1-[5-bromo-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 36.



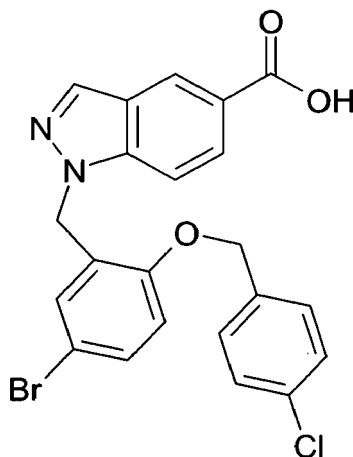
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 8, etapa 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 8,52 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 7,93 (dd, 1H, ArH), 7,42-7,17 (m, 6H, ArH), 7,14 (d, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,58 (s, 2H, ArCH₂), 5,02 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 486 M + H⁺.

10 Etapla 2

Ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 37.

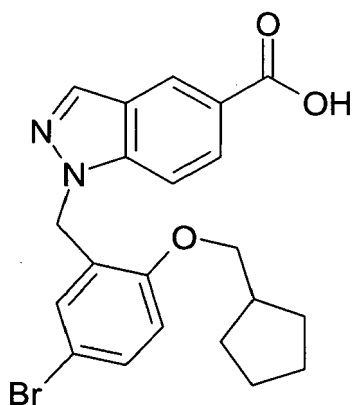


- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,63 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,00 (dd, 1H, ArH), 7,43-7,17 (m, 6H, ArH), 7,17 (d, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,60 (s, 2H, ArCH₂), 5,03 (s, 2H, ArCH₂).

20 LC-EM: m/z 428 M + H⁺.

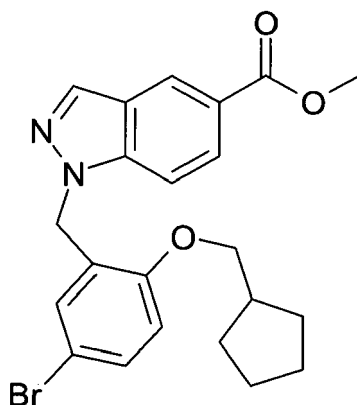
EJEMPLO 14

- 25 ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-CICLOPENTILMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 39



Etapas 1

- 5 Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 38.



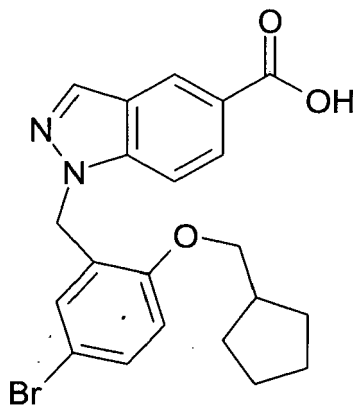
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

- 10 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,05 (dd, 1H, ArH), 7,46 (dd, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,59 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,87 (d, 2H, CH₂), 2,36 (m, 1H, CH), 1,91-0,81 (m, 8H, CH₂).
- 15 LC-EM: m/z 444 M + H⁺.

Etapas 2

Ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 39.

20



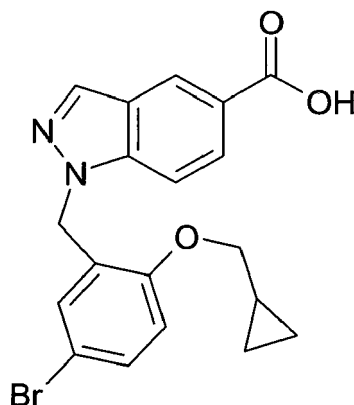
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,21 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,50 (d, 1H, ArH), 7,35 (d, 1H, ArH), 7,06 (d, 1H, ArH), 6,78 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂), 3,87 (d, 2H, CH₂), 2,36 (m, 1H, CH), 1,83 (m, 2H, CH₂), 1,91-1,17 (m, 8H, CH₂).

5 LC-EM: m/z 430 M + H⁺.

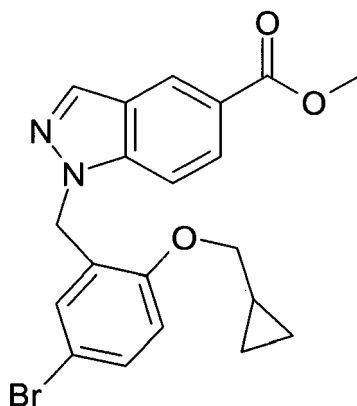
EJEMPLO 15

10 ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-CICLOPROPILMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 41.



Etapas 1

15 Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 40.



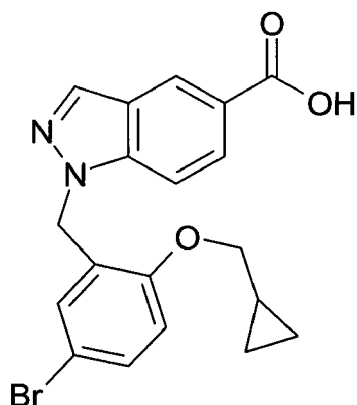
20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,53 (s, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, ArH), 8,05 (dd, 1H, ArH), 7,59 (d, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 7,18 (d, 1H, ArH), 6,71 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,81 (d, 2H, CH₂), 1,23 (m, 1H, CH), 0,92 (m, 2H, CH₂), 0,63 (m, 2H, CH₂).

25 LC-EM: m/z 416 M + H⁺.

Etapas 2

30 Ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 41.



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

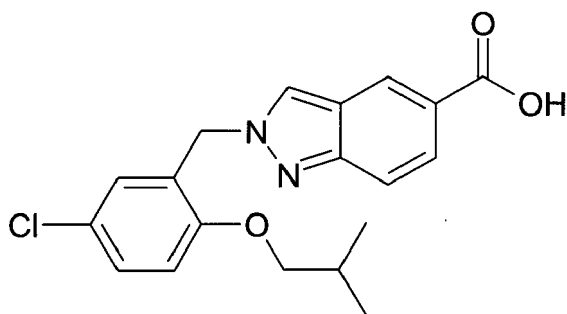
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,61 (s, 1H, ArH), 8,19 (s, 1H, ArH), 8,09 (dd, 1H, ArH), 7,63 (d, 1H, ArH), 7,35 (dd, 1H, ArH), 7,21 (d, 1H, ArH), 6,72 (d, 1H, ArH), 5,63 (s, 2H, ArCH₂), 3,81 (d, 2H, CH₂), 1,26 (m, 1H, CH), 0,64 (m, 2H, CH₂), 0,32 (m, 2H, CH₂).

LC-EM: m/z 402 M + H⁺.

10

EJEMPLO 16

ÁCIDO 2-(5-CLORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-2H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 45.

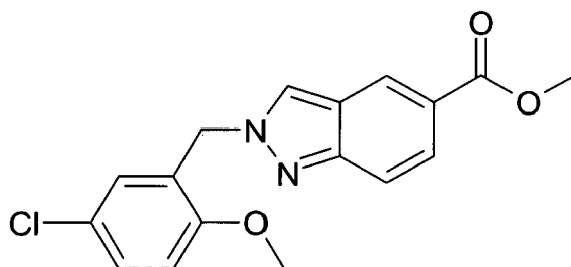


15

Etapa 1

Éster metílico del ácido 2-(5-cloro-2-metoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico 42.

20



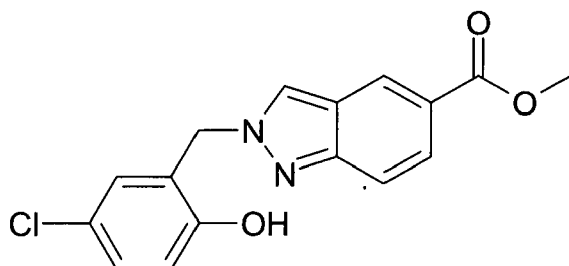
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 1.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,51 (s, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, ArH), 7,91 (dd, 1H, ArH), 7,73 (d, 1H, ArH), 7,30 (dd, 1H, ArH), 7,16 (d, 1H, ArH), 6,87 (d, 1H, ArH), 5,60 (s, 2H, ArCH₂), 3,95 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 331 M + H⁺.

Etapa 2

Éster metílico del ácido 2-(5-cloro-2-hidroxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico 43



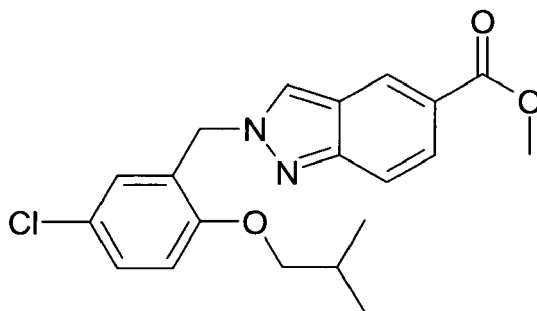
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 2.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,53 (s, 1H, ArOH), 8,52 (s, 1H, ArH), 8,21 (s, 1H, ArH), 7,99 (dd, 1H, ArH), 7,70 (d, 1H, ArH), 7,33-7,21 (m, 2H, ArH), 6,99 (d, 1H, ArH), 5,50 (s, 2H, ArCH₂), 3,96 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 317 M + H⁺.

10 Etapla 3

Éster metílico del ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico, 44.

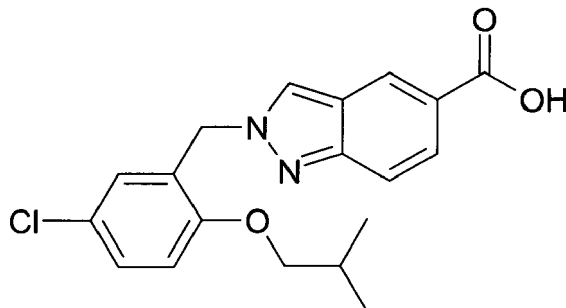


- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.
- 20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,49 (s, 1H, ArH), 8,09 (s, 1H, ArH), 7,91 (dd, 1H, ArH), 7,73 (d, 1H, ArH), 7,27 (dd, 1H, ArH), 7,14 (d, 1H, ArH), 6,83 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 3,94 (s, 3H, CH₃), 3,76 (d, 2H, CH₂), 2,10 (m, 1H, CH), 1,00 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 373 M + H⁺.

25 Etapla 4

Ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico, 45.

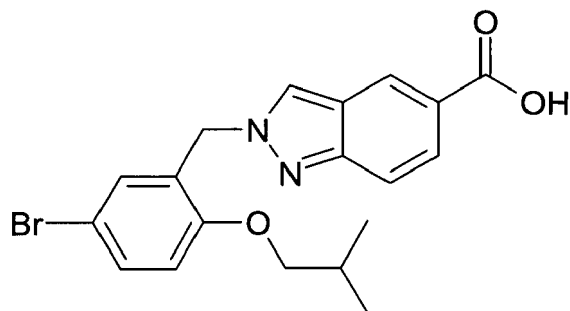


- 30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.
- 35 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,57 (s, 1H, ArH), 8,12 (s, 1H, ArH), 7,95 (dd, 1H, ArH), 7,76 (d, 1H, ArH), 7,28 (dd, 1H, ArH), 7,16 (d, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 5,63 (s, 2H, ArCH₂), 3,77 (d, 2H, CH₂), 2,11 (m, 1H, CH), 1,01 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 359 M + H⁺.

EJEMPLO 17

ÁCIDO 2-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-2H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 49.

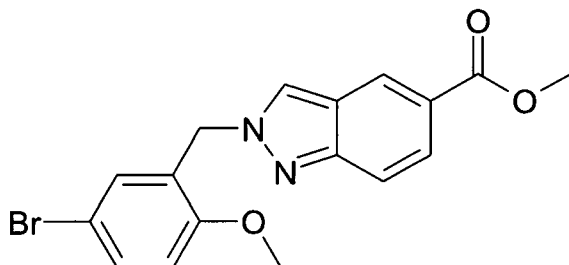


5

Etapa 1

Éster metílico del ácido 2-(5-bromo-2-metoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico 46.

10



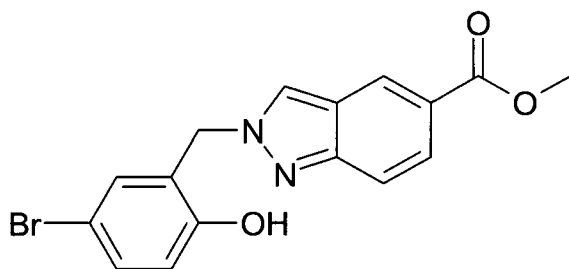
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 1.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, ArH), 7,92 (dd, 1H, ArH), 7,73 (d, 1H, ArH), 7,45 (dd, 1H, ArH), 7,30 (d, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,60 (s, 2H, ArCH₂), 3,95 (s, 3H, CH₃), 3,87 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 376 M + H⁺.

20 Etapa 2

Éster metílico del ácido 2-(5-bromo-2-hidroxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico 47.



25

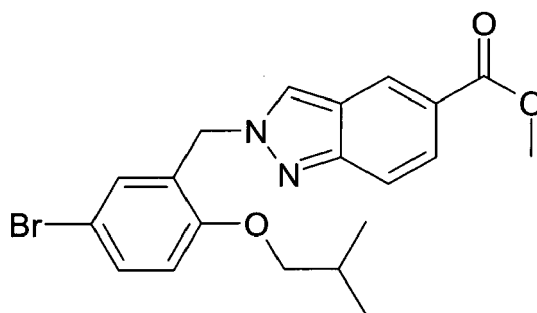
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 2.

30 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) 10,59 (s ancho, 1H, ArOH), 8,52 (s, 1H, ArH), 8,21 (s, 1H, ArH), 7,99 (dd, 1H, ArH), 7,70 (d, 1H, ArH), 7,45-7,36 (m, 2H, ArH), 6,94 (d, 1H, ArH), 5,49 (s, 2H, ArCH₂), 3,96 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 362 M + H⁺.

Etapa 3

35 Éster metílico del ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico, 48.



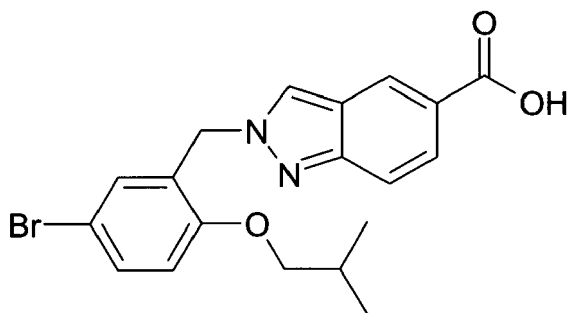
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H, ArH), 8,09 (s, 1H, ArH), 7,92 (dd, 1H, ArH), 7,73 (d, 1H, ArH), 7,43 (dd, 1H, ArH), 7,29 (d, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 3,95 (s, 3H, CH₃), 3,76 (d, 2H, CH₂), 2,10 (m, 1H, CH), 1,00 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 417M + H⁺.

10 Etapla 4

Ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico, 49

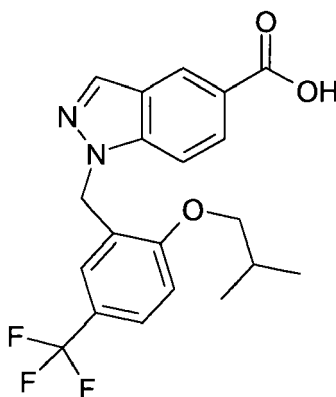


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,60 (s, 1H, ArH), 8,12 (s, 1H, ArH), 7,96 (dd, 1H, ArH), 7,77 (d, 1H, ArH), 7,43 (dd, 1H, ArH), 7,32 (d, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,64 (s, 2H, ArCH₂), 3,77 (d, 2H, CH₂), 2,11 (m, 1H, CH), 1,01 (d, 6H, CH₃).

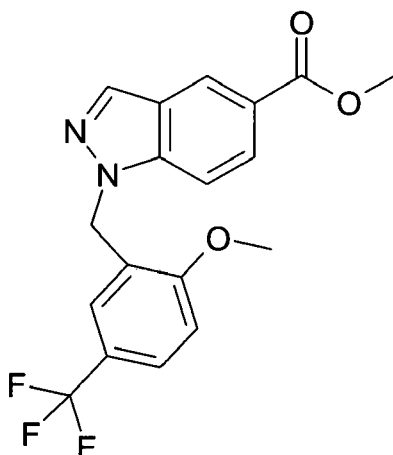
EJEMPLO 18

25 ÁCIDO 1-(2-(TRIFLUOROMETIL)-5-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 53



30 Etapla 1

Éster metílico del ácido 1-(5-(trifluorometil)-2-metoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 50.

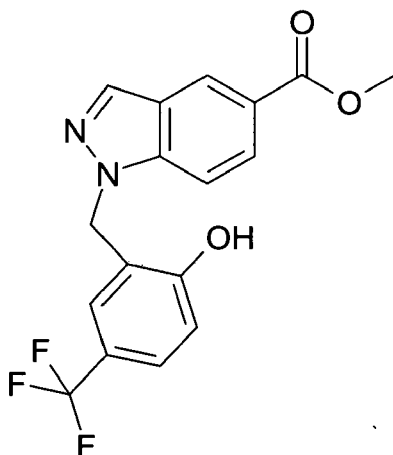


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 1. Pero usando (5-(trifluorometil)-2-metoxifenil)-metanol, en lugar de (5-cloro-2-metoxifenil)-metanol.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, ArH), 8,07 (dd, 1H, ArH), 7,53 (d, 1H, ArH), 7,45 (dd, 1H, ArH), □7,23 (m, 1H, ArH), 6,94 (d, 1H, ArH), 5,62 (s, 2H, ArCH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 3,90 (s, 3H, CH₃).

Etapas 2

Éster metílico del ácido 1-(2-(trifluorometil)-5-hidroxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 51.



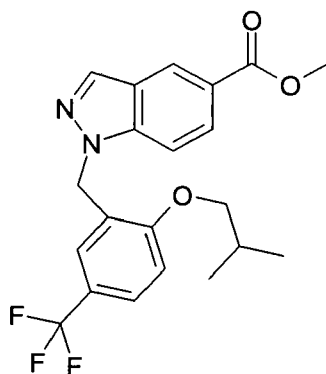
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 2

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, ArH), 8,07 (dd, 1H, ArH), 7,53 (d, 1H, ArH), 7,45 (dd, 1H, ArH), □7,23 (m, 1H, ArH), 6,94 (d, 1H, ArH), 5,54 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 351 M + H⁺.

Etapas 3

Éster metílico del ácido 1-(2-(trifluorometil)-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 52.



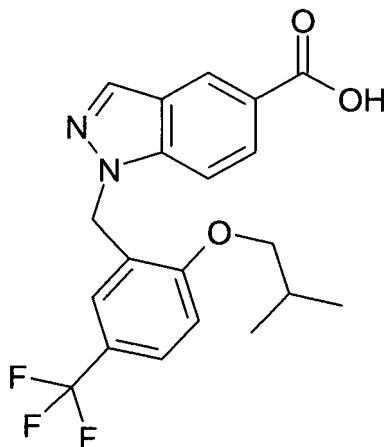
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,05 (dd, 1H, ArH), 7,52 (dd, 1H, ArH), 7,43 (d, 1H, ArH), $\square$ 7,17 (m, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,96 (s, 3H, CH₃), 3,82 (d, 2H, -OCH₂CH(CH₃)₂), 2,11 (m, 1H, -OCH₂CH(CH₃)₂), 1,02 (d, 3H, -OCH₂CH(CH₃)₂), 0,87 (d, 3H, -OCH₂CH(CH₃)₂).

Etapa 4

10

Ácido 1-(2-(trifluorometil)-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 53



- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

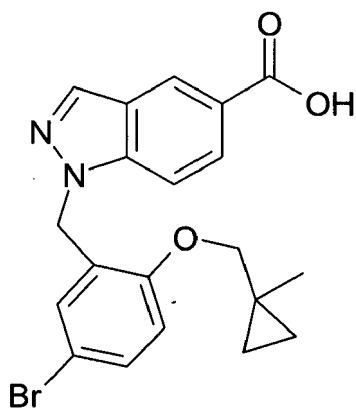
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,66 (s, 1H, ArH), 8,22 (s, 1H, ArH), 8,12 (dd, 1H, ArH), 7,53 (dd, 1H, ArH), 7,47 (d, 1H, ArH), $\square$ 7,22 (m, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 5,68 (s, 2H, ArCH₂), 3,83 (d, 2H, -OCH₂CH(CH₃)₂), 2,14 (m, 1H, -OCH₂CH(CH₃)₂), 1,02 (d, 6H, -OCH₂CH(CH₃)₂).

20

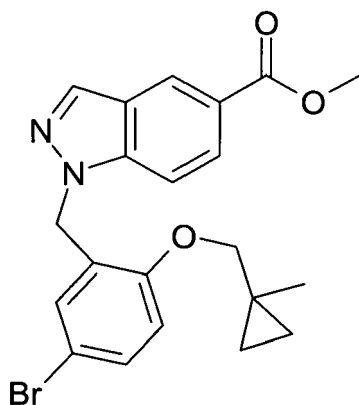
LC-EM: m/z 393 M + H⁺.

EJEMPLO 19

- 25 ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-CICLOPROPIL-2-METILMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 55.

Etapas 1

- 5 Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropil-2-metilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 54.



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 3, etapa 3.

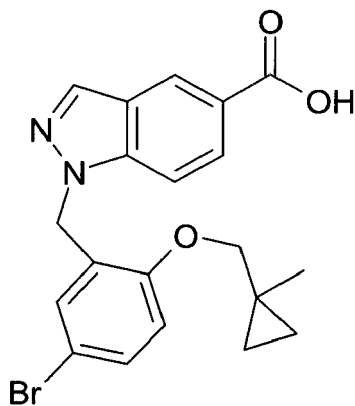
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 8,05 (dd, 1H, ArH), 7,55 (d, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 7,10 (d, 1H, ArH), 6,70 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,75 (s, 2H, CH₂), 1,20 (s, 3H, CH₃), 0,55 (m, 2H, CH₂), 0,45 (m, 2H, CH₂).

15 LC-EM: m/z 430 M + H⁺.

Etapas 2

Ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropil-2-metilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 55.

20



Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 1, etapa 3.

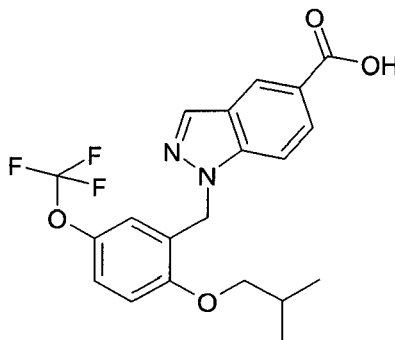
25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,10 (dd, 1H, ArH), 7,60 (d, 1H, ArH), 7,34 (dd,

^1H , ArH), 7,10 (d, 1H, ArH), 6,70 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,75 (s, 2H, CH₂), 1,20 (s, 3H, CH₃), 0,55 (m, 2H, CH₂), 0,45 (m, 2H, CH₂).

LC-EM: m/z 416 M + H⁺.

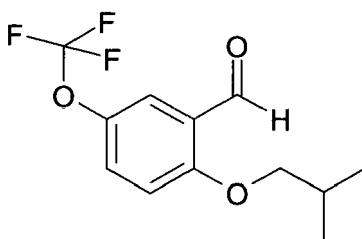
EJEMPLO 20

ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 60



Etapla 1

2-Isobutoxi-5-trifluorometoxibenzaldehído, 56

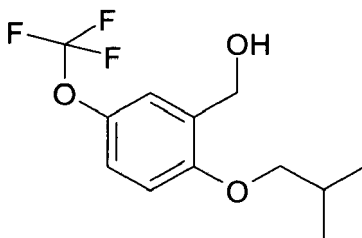


Se trató una disolución de 2-hidroxi-5-trifluorometoxibenzaldehído (1,0 g, 4,9 mmoles) en DMF (10 ml) con carbonato de potasio (1,5 g, 10,9 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,01 g) y 1-cloro-2-metilpropano (1,05 ml, 10 mmoles). Se agitó la mezcla a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno tras 18 h. Se evaporó después la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó el extracto orgánico y después se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-15 % de acetato de etilo/isohexano. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,02 g, 80 %).

^1H -RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,49 (s, 1H, CHO), 7,71 (d, 1H, ArH), 7,38 (dd, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 3,89 (d, 2H, CH₂), 2,15-2,28 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃).

Etapla 2

(2-Isobutoxi-5-trifluorometoxifenil)-metanol, 57



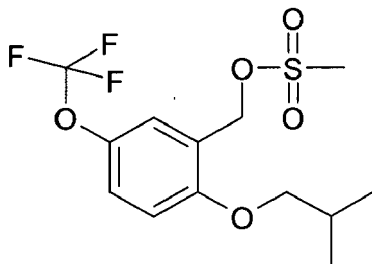
Se trató una disolución de 2-isobutoxi-5-trifluorometoxibenzaldehído (1,02 g, 3,9 mmoles) en metanol (20 ml) con borohidruro de sodio (0,22 g, 5,8 mmoles), después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre agua (50 ml) y diclorometano (2 × 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10-20 %

de acetato de etilo/isohexano. Esto dio el compuesto del título como un aceite incoloro (1,0 g, 97 %).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,22 (s, 1H, ArH), 7,09 (dd, 1H, ArH), 6,41 (d, 1H, ArH), 4,71 (d, 2H, CH_2), 3,81 (d, 2H, CH_2), 2,23 (t, 1H, OH), 2,07-2,19 (m, 1H, CH), 1,07 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapa 3

Éster 2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencílico de ácido metanosulfónico, 58

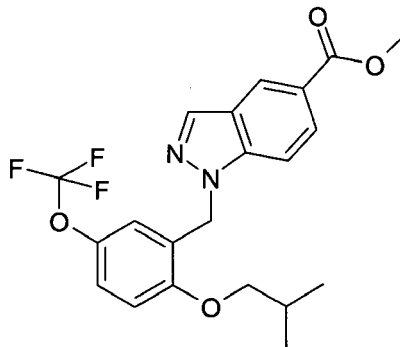


Se trató una disolución de (2-isobutoxi-5-trifluorometoxifenil)-metanol (1,0 g, 3,8 mmoles) en diclorometano (50 ml) con diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,2 mmoles) y anhídrido metanosulfónico (0,73 g, 4,2 mmoles) después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Se lavó después la mezcla con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g, 92 %).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,27 (s, 1H, ArH), 7,19 (dd, 1H, ArH), 6,92 (d, 1H, ArH), 5,29 (s, 2H, CH_2), 3,79 (d, 2H, CH_2), 2,99 (s, 3H, CH_3), 2,07-2,19 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapa 4

Éster metílico del ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 59

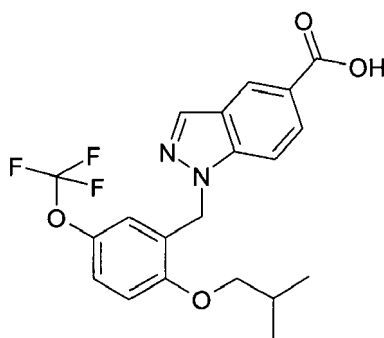


Se trató una disolución de éster metílico del ácido 1H-indazol-5-carboxílico (0,154 g, 0,88 mmoles) en DMF (5 ml) con hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %) (0,042 g, 1 mmol), después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió después una disolución de éster 2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencílico de ácido metanosulfónico (0,3 g, 0,88 mmoles) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre agua (20 ml) y diclorometano (2×20 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo usando gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-20 % de acetato de etilo/isohexano para dar en las primeras fracciones el compuesto del título (0,217 g, 59 %) como un sólido blanco. El correspondiente isómero de 2-il-indazol eluyó en las últimas fracciones de la columna.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 8,01 (dd, 1H, ArH), 7,41 (d, 1H, ArH), 7,11 (dd, 1H, ArH), 6,88 (d, 1H, ArH), 6,71 (s, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, CH_2), 3,99 (s, 3H, CH_3), 3,78 (d, 2H, CH_2), 2,05-2,19 (m, 1H, CH), 1,04 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapa 5

Ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 60



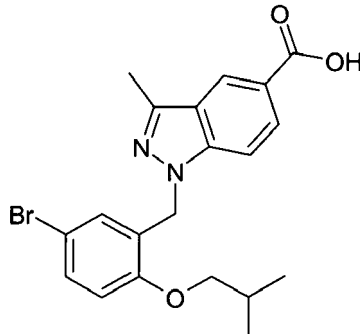
Se trató una disolución de éster metílico de ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico (0,217 g, 0,51 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) con hidróxido de sodio 2 M (20 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 18 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en agua (20 ml) después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M. Se extrajo el precipitado resultante en acetato de etilo (2 × 50 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0,75-2 % de metanol/diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,154 g, 73 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,68 (s, 1H, ArH), 8,21 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,48 (d, 1H, ArH), 7,11 (dd, 1H, ArH), 6,88 (d, 1H, ArH), 6,72 (s, 1H, ArH), 5,67 (s, 2H, CH₂), 3,79 (d, 2H, CH₂), 2,05-2,19 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 6H, 2 × CH₃).

LC-EM m/z 409 M + H⁺.

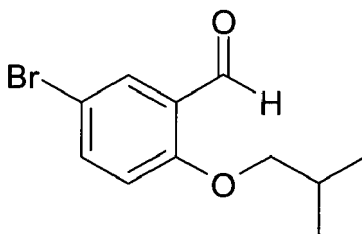
EJEMPLO 21

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXI-BENCIL)-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 65



Etapa 1

5-Bromo-2-isobutoxi-benzaldehído, 61

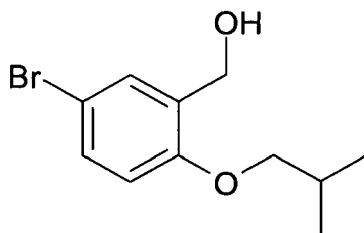


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,52 (s, 1H, CHO), 7,95 (d, 1H, ArH), 7,61 (dd, 1H, ArH), 6,93 (s, 1H, ArH), 3,85 (d, 2H, CH₂), 2,12-2,24 (m, 1H, CH), 1,09 (d, 6H, 2 × CH₃).

Etapa 2

(5-Bromo-2-isobutoxifenil)-metanol, 62

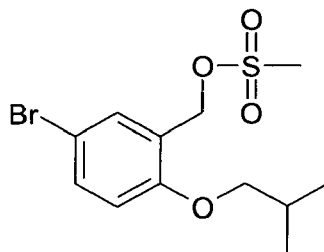


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,45 (d, 1H, ArH), 7,36 (dd, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 4,69 (d, 2H, CH_2), 3,78 (d, 2H, CH_2), 2,27 (t, 1H, OH), 2,07-2,21 (m, 1H, CH), 1,07 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapa 3

Éster 5-bromo-2-isobutoxibencílico del ácido metanosulfónico, 63

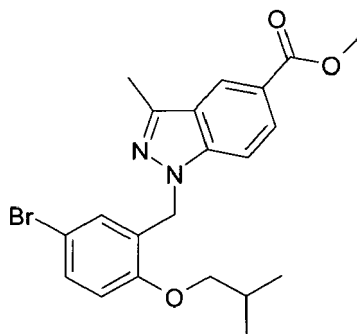


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,49 (d, 1H, ArH), 7,45 (dd, 1H, ArH), 6,79 (d, 1H, ArH), 5,27 (s, 2H, CH_2), 3,77 (d, 2H, CH_2), 3,01 (s, 3H, CH_3), 2,07-2,20 (m, 1H, CH), 1,06 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapa 4

Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico, 64

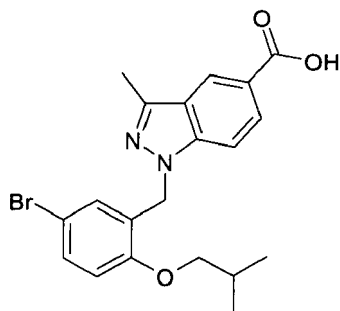


Se le añadió a una mezcla de éster 5-bromo-2-isobutoxibencílico del ácido metanosulfónico (0,044 g, 0,1 mmoles) y éster metílico del ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (0,02 g, 0,1 mmoles) en DMF, carbonato de cesio (0,051 g, 0,15 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre agua (10 ml) y diclorometano (2×20 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-20 % de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del título (0,04 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,48 (s, 1H, ArH), 8,02 (d, 1H, ArH), 7,30-7,37 (m, 2H, $2 \times \text{ArH}$), 6,96 (d, 1H, ArH), 6,76 (d, 1H, ArH), 5,52 (s, 2H, CH_2), 3,99 (s, 3H, CH_3), 3,77 (d, 2H, CH_2), 2,65 (s, 3H, CH_3), 2,05-2,19 (m, 1H, CH), 1,04 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapa 5

Ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico, 65



5

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 5.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H, ArH), 8,09 (d, 1H, ArH), 7,33 -7,41 (m, 2H, 2 × ArH), 6,98 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,59 (s, 2H, CH₂), 3,78 (d, 2H, CH₂), 2,68 (s, 3H, CH₃), 2,07-2,20 (m, 1H, CH), 1,06 (d, 6H, 2 × CH₃).

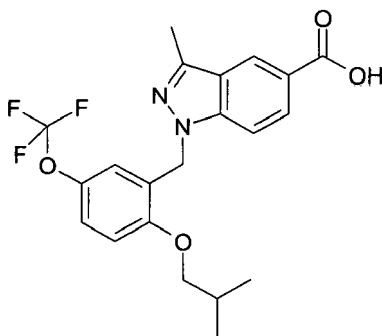
10

LC-EM m/z 417 y 419 M + H⁺.

EJEMPLO 22

15

ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL)-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 66



20

Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando el compuesto 58 como el material de partida.

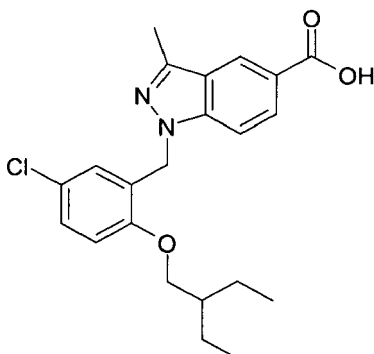
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,08 (dd, 1H, ArH), 7,35 (d, 1H, ArH), 7,11 (dd, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 6,71 (d, 1H, ArH), 5,58 (s, 2H, CH₂), 3,79 (d, 2H, CH₂), 2,66 (s, 3H, CH₃), 2,07-2,21 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃).

25

EJEMPLO 23

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 67

30

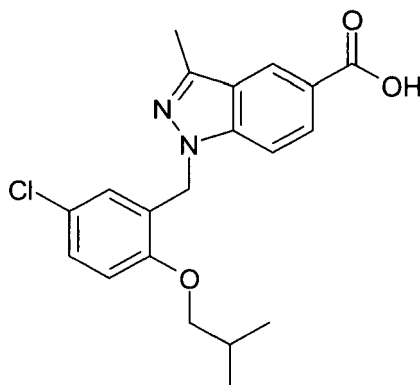


Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando 2-hidroxi-5-clorobenzaldehído como material de partida.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,58 (s, 1H, ArH), 8,07 (dd, 1H, ArH), 7,34 (d, 1H, ArH), 7,18 (dd, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,76 (d, 1H, ArH), 5,56 (s, 2H, CH_2), 3,91 (d, 2H, CH_2), 2,66 (s, 3H, CH_3), 1,63-1,78 (m, 1H, CH), 1,41-1,53 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 0,94 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

EJEMPLO 24

10 ÁCIDO 1-(5-CLORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 68

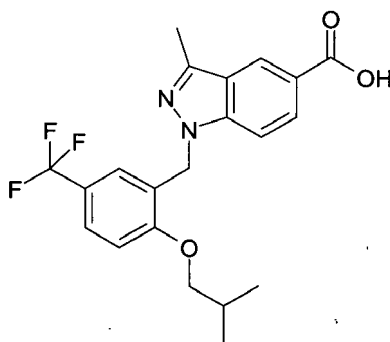


15 Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando 2-hidroxi-5-clorobenzaldehído como material de partida.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H, ArH), 8,09 (dd, 1H, ArH), 7,37 (d, 1H, ArH), 7,18 (dd, 1H, ArH), 6,79 (s, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,55 (s, 2H, CH_2), 3,78 (d, 2H, CH_2), 2,67 (s, 3H, CH_3), 2,04-2,29 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

EJEMPLO 25

ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-TRIFLUOROMETILBENCIL)-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 69

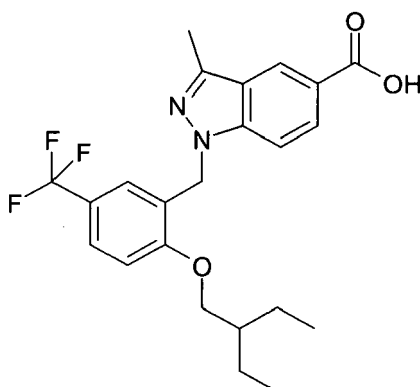


25 Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando 2-hidroxi-5-(trifluorometil)-benzaldehído como material de partida.

30 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H, ArH), 8,11 (dd, 1H, ArH), 7,55 (dd, 1H, ArH), 7,39 (d, 1H, ArH), 7,19 (d, 1H, ArH), 6,97 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, CH_2), 3,85 (d, 2H, CH_2), 2,69 (s, 3H, CH_3), 2,05-2,21 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

EJEMPLO 26

35 ÁCIDO 1-[2-(2-ETILBUTOXI)-5-TRIFLUOROMETILBENCIL]-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 70

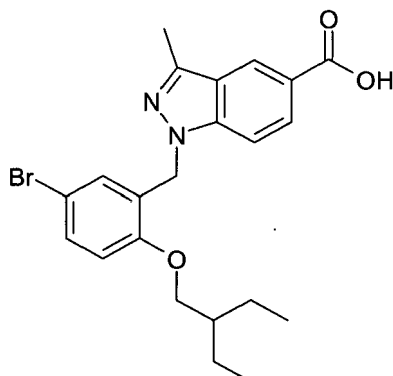


Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando 2-hidroxi-5-(trifluorometil)-benzaldehído como material de partida.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H, ArH), 8,09 (dd, 1H, ArH), 7,56 (dd, 1H, ArH), 7,38 (d, 1H, ArH), 7,16 (d, 1H, ArH), 6,99 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, CH₂), 3,97 (d, 2H, CH₂), 2,66 (s, 3H, CH₃), 1,68-1,79 (m, 1H, CH), 1,45-1,54 (m, 4H, 2 × CH₂), 0,97 (t, 6H, 2 × CH₃).

EJEMPLO 27

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 71

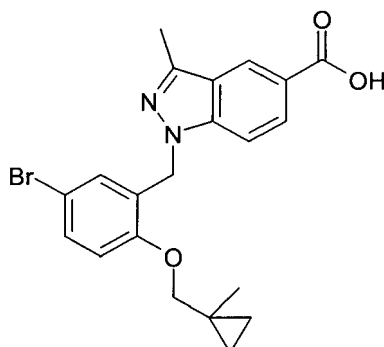


Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando 2-hidroxi-5-bromobenzaldehído como material de partida.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H, ArH), 8,09 (dd, 1H, ArH), 7,31-7,39 (m, 2H, 2 × ArH), 6,96 (d, 1H, ArH), 6,79 (d, 1H, ArH), 5,55 (s, 2H, CH₂), 3,92 (d, 2H, CH₂), 2,69 (s, 3H, CH₃), 1,66-1,76 (m, 1H, CH), 1,42-1,54 (m, 4H, 2 × CH₂), 0,95 (t, 6H, 2 × CH₃).

EJEMPLO 28

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(1-METILCICLOPROPILMETOXI)-BENCIL]-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 72

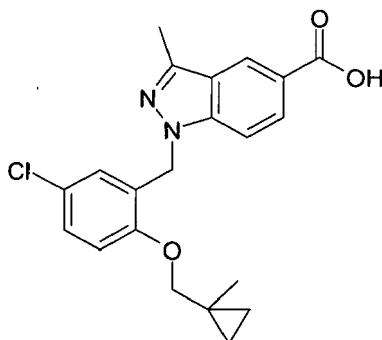


Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando 2-hidroxi-5-bromobenzaldehído como material de partida.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H, ArH), 8,12 (dd, 1H, ArH), 7,48 (d, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 7,09 (d, 1H, ArH), 6,71 (d, 1H, ArH), 5,58 (s, 2H, CH₂), 3,77 (s, 2H, CH₂), 2,67 (s, 3H, CH₃), 1,23 (s, 3H, CH₃), 0,42-0,59 (m, 4H, 2 × CH₂).

EJEMPLO 29

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(1-METILCICLOPROPILMETOXI)-BENCIL]-3-METIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 73

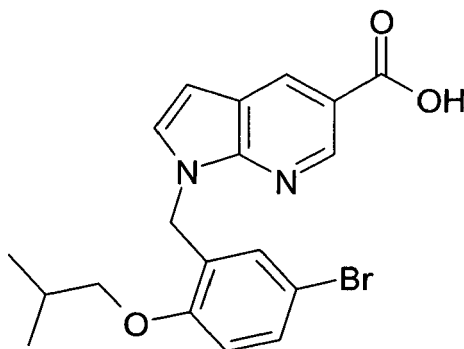


Se preparó el compuesto del título siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 21 pero usando 2-hidroxi-5-clorobenzaldehído como material de partida.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,58 (s, 1H, ArH), 8,08 (d, 1H, ArH), 7,47 (d, 1H, ArH), 7,19 (dd, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 6,74 (d, 1H, ArH), 5,58 (s, 2H, CH₂), 3,78 (s, 2H, CH₂), 2,69 (s, 3H, CH₃), 1,22 (s, 3H, CH₃), 0,43-0,57 (m, 4H, 2 × CH₂).

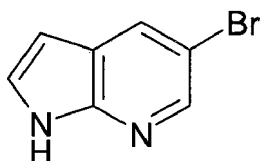
EJEMPLO 30

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 77



Etapas 1

5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 74

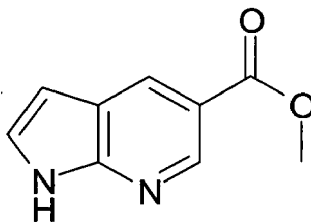


Siguiendo el procedimiento de preparación descrito en el documento WO2006015124, se aisló 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina tras cromatografía en columna sobre sílice como un sólido marrón claro (en más de 3 etapas al 30 %).

LC-EM: m/z 198, 200 M + H⁺.

Etapla 2

Éster metílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico, 75



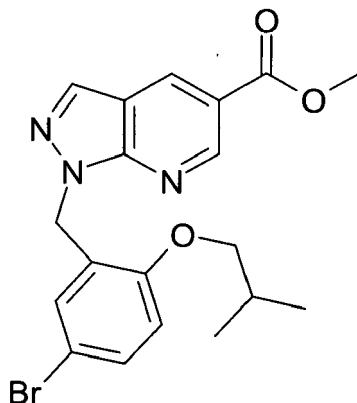
Se le añadió a una mezcla de 0,6 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3 mmol), 0,4 g de hexacarbonato de molibdeno (1,5 mmol), 0,28 g de catalizador de Herrmann, 0,85 ml de 4,4-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano y trietilamina (6 mmol) en un reactor de microondas de 20 ml, THF (10 ml) y metanol (2 ml). Se calentó la suspensión resultante a 150 °C en microondas durante 10 minutos. Se vertió la mezcla en NH₄Cl (ac.) sat. y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NH₄Cl (ac.) sat., se secaron (MgSO₄) y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto sobre sílice para producir 0,16 g de éster metílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico 2 como un sólido marrón (30 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,28 (d, 1H, ArH), 8,86 (d, 1H, ArH), 8,25 (s, 1H, ArH), 4,02 (s, 3H, CH₃).

LC-EM: m/z 178 M + H⁺.

Etapla 3

Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, 76



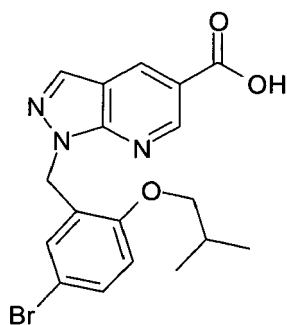
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 21, etapa 4.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,22 (d, 1H, ArH), 8,79 (d, 1H, ArH), 8,19 (s, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 6,98 (d, 1H, ArH), 6,74 (d, 1H, ArH), 5,77 (s, 2H, ArCH₂), 4,01 (s, 3H, CH₃), 3,72 (d, 2H, CH₂), 2,01 (m, 1H, CH), 0,97 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 374, 376 M + H⁺

Etapla 4

Ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, 77



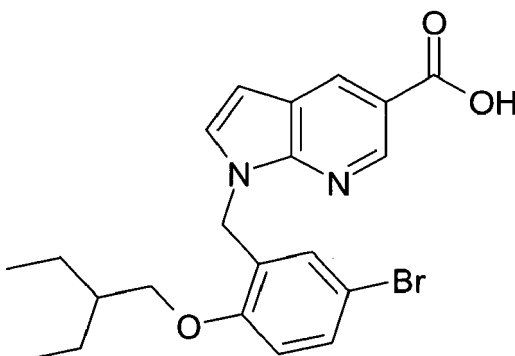
Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 5.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,28 (s, 1H, ArH), 8,85 (s, 1H, ArH), 8,18 (s, 1H, ArH), 7,33 (d, 1H, ArH), 6,99 (s, 1H, ArH), 6,74 (d, 1H, ArH), 5,76 (s, 2H, ArCH₂), 3,71 (d, 2H, CH₂), 2,01 (m, 1H, CH), 0,96 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 405 M + H⁺

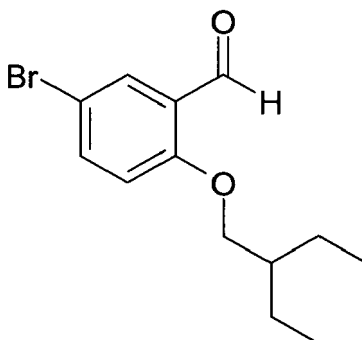
10 EJEMPLO 31

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 82



15 Etapas 1

5-Bromo-2-(2-etilbutoxi)-benzaldehído 78

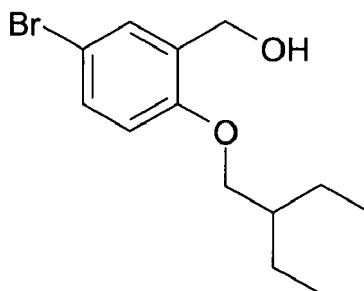


- 20 Se trató una disolución de 5-bromosalicaldehído (2,0 g, 10 mmoles) en DMF (50 ml) con carbonato de potasio (3 g, 22 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,22 g) y 3-clorometilpentano (1,65 ml, 12,2 mmoles). Se agitó la mezcla a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se evaporó después la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó el extracto orgánico, después se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-15 % de acetato de etilo/isohexano. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2,24 g, 78 %).

- 30 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,49 (s, 1H, CHO), 7,95 (d, 1H, ArH), 7,63 (dd, 1H, ArH), 6,90 (d, 1H, ArH), 4,00 (d, 2H, CH₂), 1,80 (m, 1H, CH), 1,55 (s, 4H, 2 × CH₂-CH₃), 1,00 (q, 6H, 2 × CH₂-CH₃).

Etapla 2

[5-Bromo-2-(2-etilbutoxi)-fenil]-metanol, 79



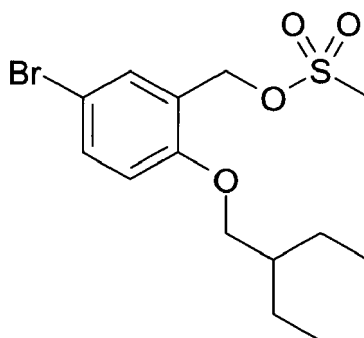
5

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 2.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,45 (d, 1H, ArH), 7,37 (dd, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 4,70 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3,90 (d, 2H, CH_2), 1,80 (m, 1H, CH), 1,55 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,00 (q, 6H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Etapla 3

Éster 5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencilico del ácido metanosulfónico, 80



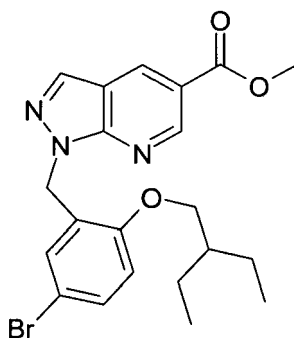
15

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 3.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,55 (d, 1H, ArH), 7,45 (dd, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,75 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 3,90 (d, 2H, CH_2), 3,00 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 1,80 (m, 1H, CH), 1,55 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,00 (q, 6H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Etapla 4

Éster metílico del ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, 81



25

Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 21, etapa 4.

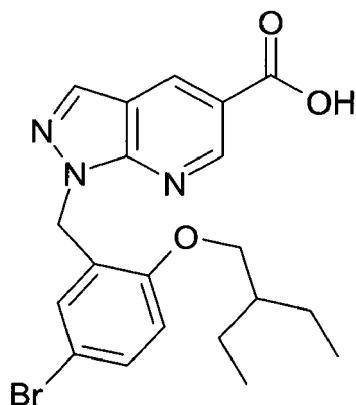
30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,21 (d, 1H, ArH), 8,80 (d, 1H, ArH), 8,19 (s, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,76 (s, 2H, ArCH₂), 4,01 (s, 3H, CH₃), 3,85 (d, 2H, CH₂), 1,60 (m, 1H, CH), 1,39 (m, 4H, CH₂), 0,88 (m, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 446, 448 M + H⁺

Etapas

5

Ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico, 82



10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 5.

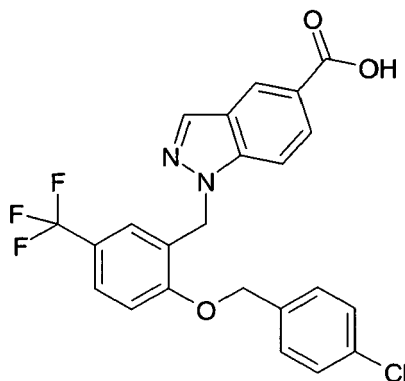
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,30 (d, 1H, ArH), 8,87 (d, 1H, ArH), 8,24 (s, 1H, ArH), 7,36 (dd, 1H, ArH), 7,00 (d, 1H, ArH), 6,78 (d, 1H, ArH), 5,78 (s, 2H, ArCH₂), 3,86 (d, 2H, CH₂), 1,60 (m, 1H, CH), 1,39 (m, 4H, CH₂), 0,89 (m, 6H, CH₃).

15

LC-EM: m/z 432, 434 M + H⁺.

EJEMPLO 32

20 ÁCIDO 1-[2-(4-CLOROBENCILOXI)-5-TRIFLUOROMETILBENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 83



25 Se preparó el compuesto del título partiendo del compuesto 51 y siguiendo los métodos del ejemplo 8, etapa 1 y del ejemplo 1, etapa 3.

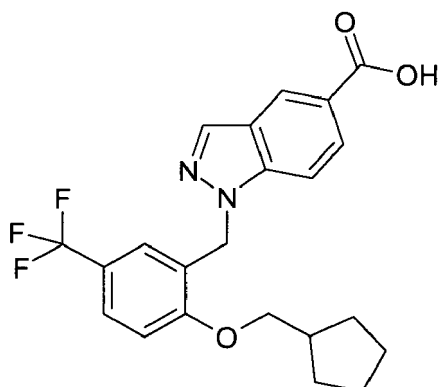
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,00 (d, 1H, ArH), 7,55 (d, 1H, ArH), 7,40-7,20 (m, 6H, ArH), 7,00 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂O), 5,05 (s, 2H, ArCH₂Het).

30

LC-EM: m/z 461 M + H⁺.

EJEMPLO 33

35 ÁCIDO 1-(2-CICLOPENTILMETOXI-5-TRIFLUOROMETILBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 84



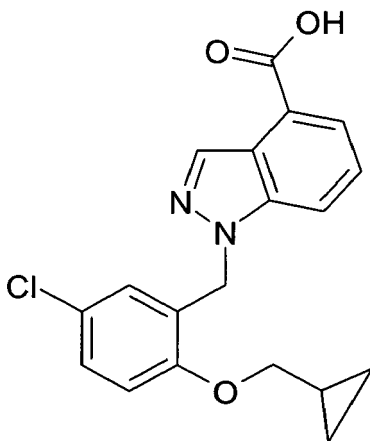
Se preparó el compuesto del título partiendo del compuesto 51 y siguiendo los métodos del ejemplo 3, etapa 3 y del ejemplo 1, etapa 3.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,10 (d, 1H, ArH), 7,65 (d, 1H, ArH), 7,53 (d, 1H, ArH), 7,42 (s, 1H, ArH), 6,87 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 4,85 (d, 2H, -CH₂O-), 1,7 (m, 1H, CH), 1,4-0,6 (m, 8H, -CH₂-).

LC-EM: m/z 391 M + H⁺.

EJEMPLO 34

ÁCIDO 1-(5-CLORO-2-CICLOPROPILMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 85



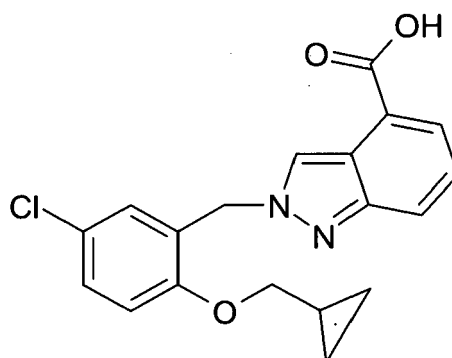
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,62 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, 1H, ArH), 7,82 (d, 1H, ArH), 7,45 (m, 1H, ArH), 7,20 (m, 1H, ArH), 7,00 (s, 1H, ArH), 6,75 (m, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,80 (d, 2H, -CH₂O-), 1,55 (m, 1H, CH), 0,7 (m, 2H, -CH₂-), 0,4 (m, 2H, -CH₂-).

LC-EM: m/z 357 M + H⁺.

EJEMPLO 35

ÁCIDO 2-(5-CLORO-2-CICLOPROPILMETOXIBENCIL)-2H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 86



Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

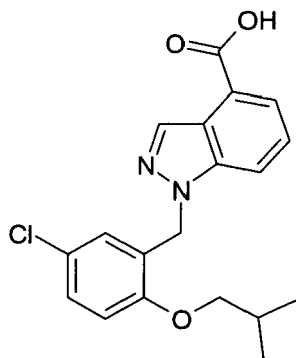
5 ^1H -RMN (DMSO, 300 MHz) δ 8,70 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, 1H, ArH), 7,85 (d, 1H, ArH), 7,75 (d, 1H, ArH), 7,32 (m, 2H, ArH), 7,20 (s, 1H, ArH), 7,00 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,85 (d, 2H, -CH₂O-), 1,70 (m, 1H, CH), 0,55 (m, 2H, -CH₂-), 0,3 (m, 2H, -CH₂-).

LC-EM: m/z 357 M + H⁺.

10

EJEMPLO 36

ÁCIDO 1-(5-CLORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 87



15

Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

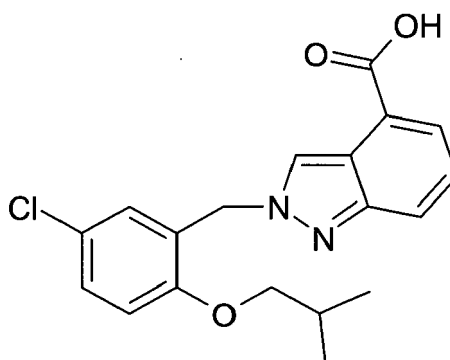
20 ^1H -RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,62 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, 1H, ArH), 7,70 (d, 1H, ArH), 7,45 (m, 1H, ArH), 7,15 (m, 1H, ArH), 6,80 (m, 2H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,75 (d, 2H, -CH₂O-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, -CH₃).

LC-EM: m/z 359 M + H⁺.

EJEMPLO 37

25

ÁCIDO 2-(5-CLORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-2H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 88



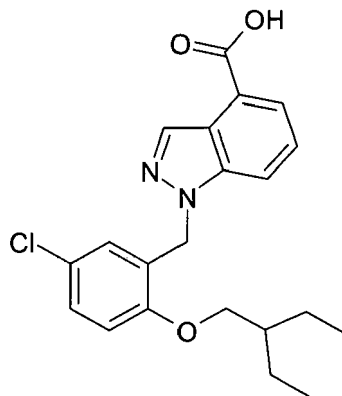
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,15 (m, 2H, ArH), 7,40 (t, 1H, ArH), 7,25 (m, 1H, ArH), 7,10 (s, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,75 (d, 2H, -CH₂O-), 2,15 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, -CH₃).

LC-EM: m/z 359 M + H⁺.

EJEMPLO 38

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 89



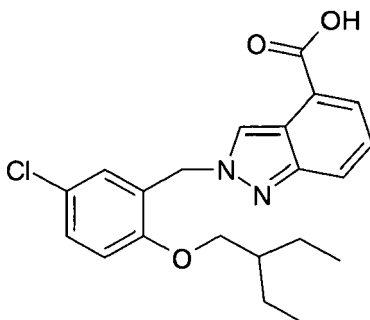
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, 1H, ArH), 7,65 (d, 1H, ArH), 7,52 (t, 1H, ArH), 7,18 (m, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,75 (m, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,90 (d, 2H, -CH₂O-), 1,50 (m, 1H, CH), 1,45 (t, 4H, -CH₂CH₃), 0,95 (t, 6H, -CH₂CH₃).

LC-EM: m/z 387 M + H⁺.

EJEMPLO 39

ÁCIDO 2-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-2H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 90



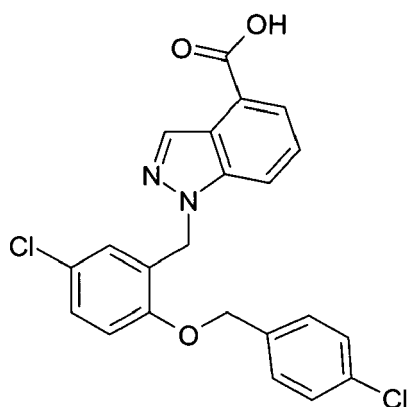
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H, ArH), 8,02 (m, 2H, ArH), 7,40 (t, 1H, ArH), 7,25 (m, 1H, ArH), 7,15 (s, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,90 (d, 2H, -CH₂O-), 1,70 (m, 1H, CH), 1,45 (t, 4H, -CH₂CH₃), 0,85 (t, 6H, -CH₂CH₃).

LC-EM: m/z 387 M + H⁺.

EJEMPLO 40

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(4-CLOROBENCILOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 91



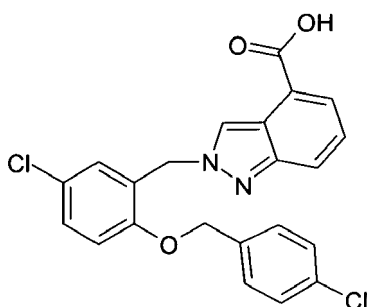
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H, ArH), 8,02 (d, 1H, ArH), 7,55 (d, 1H, ArH), 7,40-7,20 (m, 6H, ArH), 7,00 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH_2Het), 5,05 (s, 2H, ArCH_2O).

LC-EM: m/z 427 M + H^+ .

10 EJEMPLO 41

ÁCIDO 2-[5-CLORO-2-(4-CLOROBENCIOLOXI)-BENCIL]-2H-INDAZOL-4-CARBOXÍLICO, 92

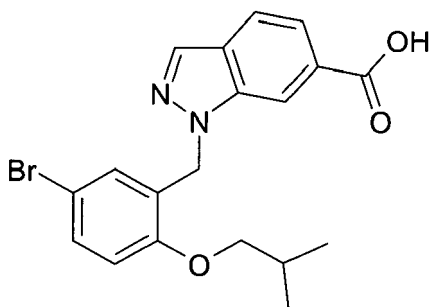


- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.
- ^1H -RMN (DMSO , 300 MHz) δ 13,00 (s, 1H, COOH), 8,65 (s, 1H, ArH), 7,90 (m, 1H, ArH), 7,80 (d, 1H, ArH), 7,40 (m, 6H, ArH), 7,25 (s, 1H, ArH), 7,10 (d, 1H, ArH), 5,70 (s, 2H, ArCH_2Het), 5,15 (s, 2H, ArCH_2O).

20 LC-EM: m/z 427 M + H^+ .

EJEMPLO 42

25 ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXÍLICO, 93



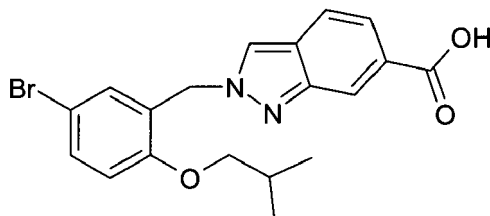
- 30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.
- ^1H -RMN (DMSO , 300 MHz) δ 13,00 (s, 1H, COOH), 8,30 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 7,85 (d, 1H, ArH), 7,70 (d,

¹H, ArH), 7,40 (m, 1H, ArH), 7,15 (s, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,70 (d, 2H, -CH₂O-), 1,95 (m, 1H, CH), 0,85 (d, 6H, -CH₃).

LC-EM: m/z 404 M + H⁺.

EJEMPLO 43

ÁCIDO 2-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-2H-INDAZOL-6-CARBOXÍLICO, 94



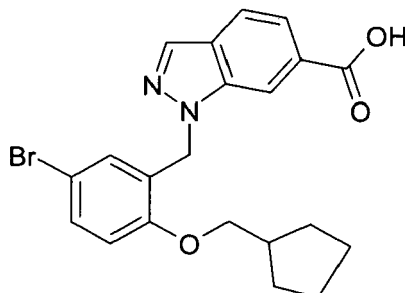
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,60 (s, 1H, ArH), 8,00 (s, 1H, ArH), 7,70 (m, 2H, ArH), 7,40 (m, 1H, ArH), 7,25 (m, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,75 (d, 2H, -CH₂O-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,00 (d, 6H, -CH₃).

LC-EM: m/z 404 M + H⁺.

EJEMPLO 44

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-CICLOPENTILMETOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXÍLICO, 95



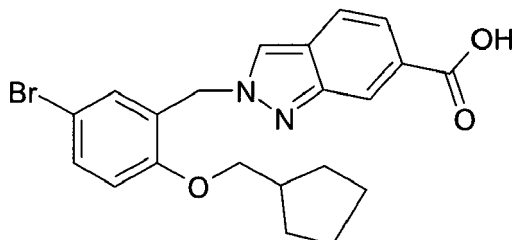
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 7,85 (q, 2H, ArH), 7,30 (m, 1H, ArH), 7,05 (s, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,87 (d, 2H, -CH₂O-), 2,45 (m, 1H, CH), 1,85 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,65 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,30 (m, 2H, -CH₂-CH₂-).

LC-EM: m/z 430 M + H⁺.

EJEMPLO 45

ÁCIDO 2-(5-BROMO-2-CICLOPENTILMETOXIBENCIL)-2H-INDAZOL-6-CARBOXÍLICO, 96



Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

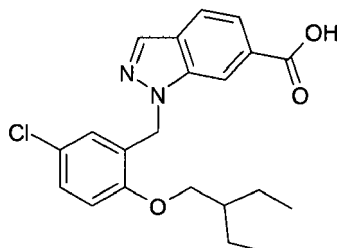
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,00 (s, 1H, ArH), 7,70 (q, 2H, ArH), 7,37 (m, 1H, ArH), 7,25 (m, 1H,

ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,85 (d, 2H, -CH₂O-), 2,35 (m, 1H, CH), 1,80 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,55 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,30 (m, 2H, -CH₂-CH₂-).

LC-EM: m/z 430 M + H⁺.

EJEMPLO 46

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-6-CARBOXÍLICO, 97



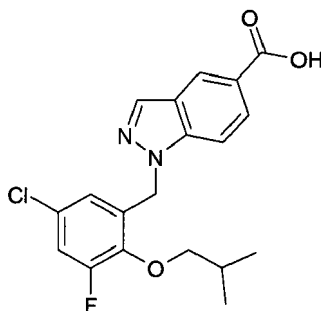
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,25 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 7,85 (q, 2H, ArH), 7,15 (m, 1H, ArH), 6,80 (m, 2H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,90 (d, 2H, -CH₂O-), 1,75 (m, 1H, CH), 1,45 (q, 4H, -CH₂-CH₃), 0,95 (t, 6H, -CH₂-CH₃).

LC-EM: m/z 387 M + H⁺.

EJEMPLO 47

ÁCIDO 1-(5-CLORO-3-FLUORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 98



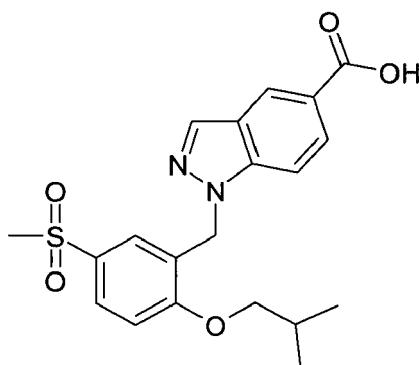
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 3 pero usando (5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-metanol como el material de partida.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,60 (s, 1H, ArH), 8,17 (m, 2H, ArH), 7,62 (d, 1H, ArH), 7,14 (m, 1H, ArH), 6,90 (t, 1H, ArH), 5,74 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,76 (d, 2H, -CH₂O-), 2,11 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 6H, -CH₃).

LC-EM: m/z 377 M + H⁺.

EJEMPLO 48

ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-METANOSULFONILBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 99



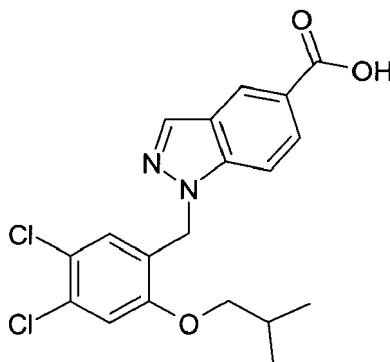
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 3 pero usando (5-metilsulfona-2-metoxifenil)-metanol como el material de partida.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,53 (s, 1H, ArH), 8,14 (s, 1H, ArH), 8,03 (m, 1H, ArH), 7,81 (m, 1H, ArH), 7,45 (m, 1H, ArH), 7,40 (d, 1H, ArH), 6,97 (d, 1H, ArH), 5,61 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,81 (d, 2H, -CH₂O-), 2,92 (s, 3H, SO₂CH₃), 2,05 (m, 1H, CH), 0,95 (d, 6H, -CH₃).

LC-EM: m/z 402 M + H⁺.

EJEMPLO 49

ÁCIDO 1-(4,5-DICLORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 100



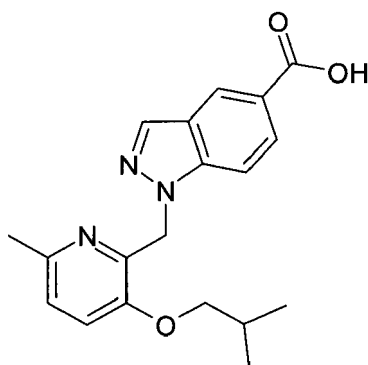
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 3 pero usando (4,5-dicloro-2-metoxifenil)-metanol como el material de partida.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H, ArH), 8,05 (m, 1H, ArH), 7,95 (d, 1H, ArH), 7,31 (d, 1H, ArH), 6,83 (d, 2H, ArH), 5,45 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,65 (d, 2H, -CH₂O-), 1,98 (m, 1H, CH), 0,89 (d, 6H, -CH₃).

LC-EM: m/z 393 M + H⁺.

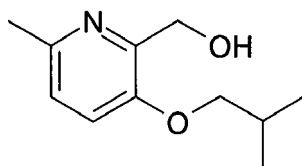
EJEMPLO 50

ÁCIDO 1-(3-ISOBUTOXI-6-METILPIRIDIN-2-ILMETIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 104



Etapla 1

5 (3-Isobutoxi-6-metil-piridin-2-il)-metanol, 101

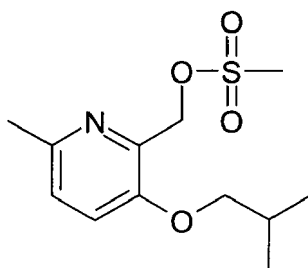


10 Se trató una disolución de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-5-metil-piridina (1,0 g, 7,19 mmoles) en DMF (10 ml) con carbonato de potasio (5 g, 35,9 mmoles) y 1-yodo-2-metilpropano (1,65 ml, 14,4 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se evaporó después la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó el extracto orgánico, después se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/isohexano 1:2. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,62 g, 45 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,02 (m, 2H, ArH), 4,73 (s, 2H, CH_2OH), 3,73 (d, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 2,50 (s, 3H, ArCH_3), 2,10 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapla 2

20 Éster 3-isobutoxi-6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico, 102

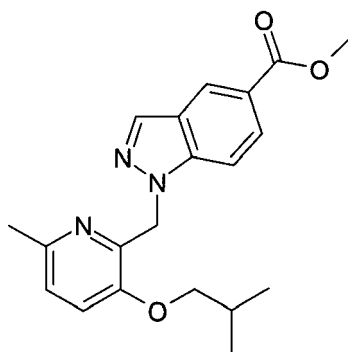


25 Se trató una disolución de (3-isobutoxi-6-metilpiridin-2-il)-metanol (0,3 g, 1,54 mmoles) en diclorometano (10 ml) con diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,69 mmoles) y anhídrido metanosulfónico (0,3 g, 1,69 mmoles) después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Se lavó después la mezcla con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,15 (m, 2H, ArH), 5,41 (s, 2H, CH_2OMs), 3,77 (d, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 3,11 (s, 3H, $-\text{OSOCH}_3$), 2,51 (s, 3H, ArCH_3), 2,15 (m, 1H, CH), 1,06 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

Etapla 3

35 Éster metílico del ácido 1-(3-isobutoxi-6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-carboxílico, 103



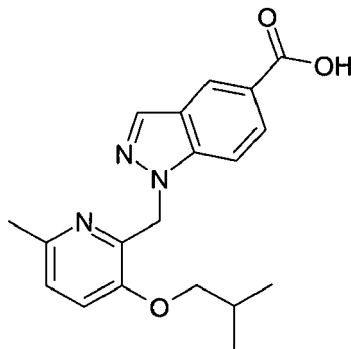
Se le añadió a una disolución de éster 3-isobutoxi-6-metilpiridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (1,54 mmoles) y éster metílico del ácido 1H-indazol-5-carboxílico (0,247 g, 1,4 mmoles) en DMF (8 ml), carbonato de cesio (0,548 g, 1,68 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre agua (20 ml) y acetato de etilo (2 × 20 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo usando gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/isohexano 1:2 para dar en las primeras fracciones el compuesto del título (0,240 g, 48 %) como un sólido blanco. El correspondiente isómero del 2-il-indazol eluyó en las últimas fracciones de la columna.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ□□ 8,49 (s, 1H, ArH), 8,09 (s, 1H, ArH), 8,01 (dd, 1H, ArH), 7,56 (d, 1H, ArH), 7,03 (s, 2H, ArH), 5,73 (s, 2H, CH₂), 3,94 (s, 3H, CH₃), 3,62 (d, 2H, CH₂), 2,49 (s, 3H, CH₃), 1,94 (m, 1H, CH), 0,89 (d, 6H, 2 × CH₃).

LC-EM: m/z 354 M + H⁺.

Etapas 4

Ácido 1-(3-isobutoxi-6-metilpiridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-carboxílico, 104



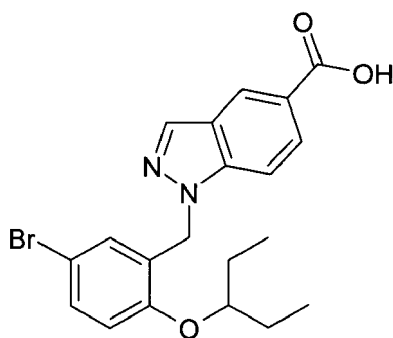
Se trató una disolución de éster metílico del ácido 1-(3-isobutoxi-6-metilpiridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-carboxílico (0,240 g, 0,68 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml), con hidróxido de sodio 2 M (10 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 18 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en agua (20 ml), después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M. Se extrajo el precipitado resultante en acetato de etilo (2 × 50 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo una mezcla de isohexano/acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,2 g, 87 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ□□ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 8,02 (dd, 1H, ArH), 7,59 (d, 1H, ArH), 7,07 (s, 2H, ArH), 5,79 (s, 2H, CH₂), 3,64 (d, 2H, CH₂), 2,49 (s, 3H, CH₃), 1,96 (m, 1H, CH), 0,90 (d, 6H, 2 × CH₃).

LC-EM m/z 340 M + H⁺.

EJEMPLO 51

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(1-ETILPROPOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 105



Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 4.

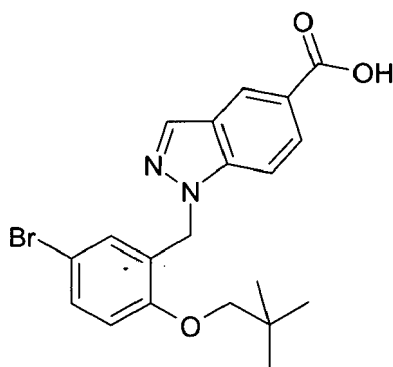
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,10 (d, 1H, ArH), 7,50 (d, 1H, ArH), 7,30 (m, 1H, ArH), 7,10 (s, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 5,55 (s, 2H, ArCH_2Het), 4,15 (m, 1H, $-\text{CHO}-$), 1,60 (q, 4H, CH_2), 0,80 (d, 6H, $-\text{CH}_3$).

LC-EM: m/z 418 M + H^+ .

10

EJEMPLO 52

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2,2-DIMETILPROPOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 106



15

Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 4.

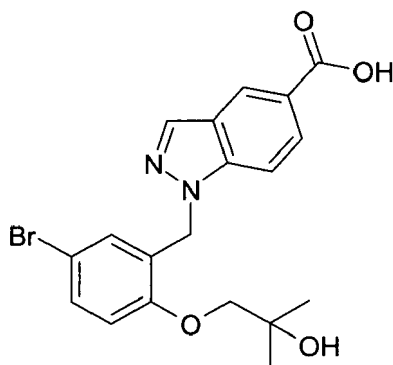
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,57 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,10 (d, 1H, ArH), 7,40 (d, 1H, ArH), 7,33 (m, 1H, ArH), 6,87 (s, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH_2Het), 3,68 (s, 2H, CH_2), 1,05 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$).

LC-EM: m/z 418 M + H^+ .

EJEMPLO 53

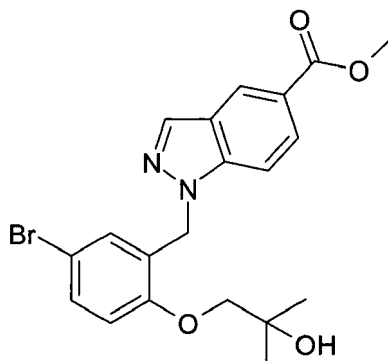
25

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-HIDROXI-2-METILPROPOXI)-BENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 108



30 Etapas 1

Éster metílico del ácido 1-[5-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 107



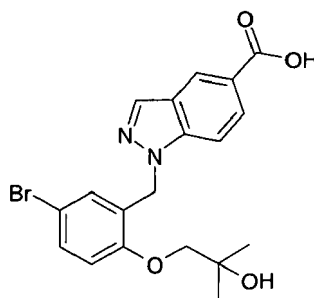
Se trató una mezcla del compuesto 12 (0,037 g, 0,1 mmoles), 1,2-epoxi-2-metilpropano (0,1 ml, 1,1 mmoles) y fluroruro de tetrabutilamonio 1 M (0,1 ml, 0,1 mmoles), en THF (3 ml) en condiciones de microondas a 120 °C durante 20 min. Después se añadieron yoduro de metilo (0,1 ml) y N-metilmorfolina (0,1 ml) a la disolución y se trató la mezcla en condiciones de microondas a 120 °C durante 10 minutos.

Se diluyó la mezcla con metanol y acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera. Se separó el extracto orgánico, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de desde 1:4 hasta 2:3 de mezcla de acetato de etilo/isohexano. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,03 g, 70 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 8,10 (m, 1H, ArH), 7,55 (d, 1H, ArH), 7,40 (m, 2H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 5,55 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,80 (s, 2H, -CH₂O-), 1,40 (s, 6H, -CH₃).

Etapa 2

Ácido 1-[5-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 108



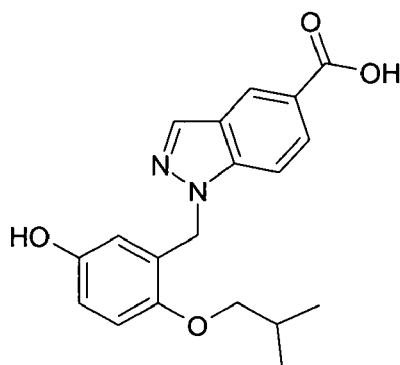
Se trató una disolución de éster metílico del ácido 1-[5-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico (0,03 g, 0,7 mmoles) en una mezcla de THF (5 ml), metanol (5 ml) y agua (1 ml), con hidróxido de litio (0,1 g, 2,4 mmoles), después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. Se diluyó la mezcla con más agua y se extrajo con isohexano. Se acidificó la fase acuosa con una disolución de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 8,10 (m, 1H, ArH), 7,55 (d, 1H, ArH), 7,40 (m, 2H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 5,55 (s, 2H, ArCH₂Het), 3,80 (s, 2H, -CH₂O-), 1,40 (s, 6H, -CH₃).

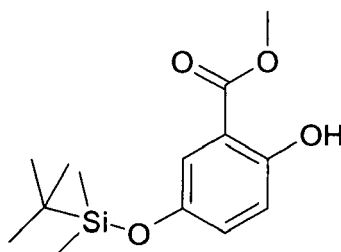
LC-EM: m/z 420 M + H⁺.

EJEMPLO 54

ÁCIDO 1-(5-HIDROXI-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 114

Etapla 1

- 5 Éster metílico del ácido 5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-2-hidroxibenzoico, 109

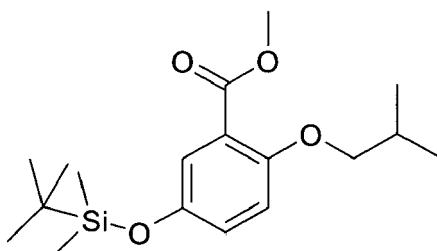


Se le añadió gota a gota durante más de 30 minutos a una disolución de metil-2,5-dihidroxibenzoato (7,0 g, 41,7 mmoles) e imidazol (4,24 g, 62,4 mmoles), a 0 °C y en nitrógeno, en DCM (300 ml), una disolución de cloruro de terc-butildimetilsililo (6,6 g, 43,8 mmoles) en DCM (60 ml). Después de 3 h, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después se lavó la mezcla con disolución de HCl 2 M y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Esto dio el compuesto del título como un aceite incoloro (11,1 g, 95 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,3 (s, 1H, ArOH), 7,25 (m, 1H, ArH), 7,00 (m, 1H, ArH), 6,85 (m, 1H, ArH), 3,95 (s, 3H, -OCH₃), 1,00 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,2 (s, 6H, 2 × SiCH₃).

Etapla 2

- Éster metílico del ácido 5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-2-isobutoxibenzoico, 110

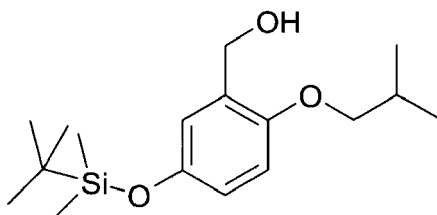


Se trató una disolución de éster metílico del ácido 5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-2-hidroxibenzoico (5 g, 17,7 mmoles) en THF anhidro (150 ml), con 2-metil-1-propanol (1,8 ml, 19,5 mmoles), trifenilfosfina (5,1 g, 19,5 mmoles) y DIAD (3,8 ml, 19,5 mmoles) después se agitó a 0 °C durante 2 h, a temperatura ambiente durante 1 h y a reflujo durante 24 h. Se evaporó después la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando una mezcla de isohexano/acetato de etilo 95:5 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. (1,8 g, 30 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25 (m, 1H, ArH), 7,00 (m, 1H, ArH), 6,85 (m, 1H, ArH), 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 3,75 (d, 2H, OCH₂-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃), 1,00 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,2 (s, 6H, 2 × SiCH₃).

Etapla 3

- [5-(terc-Butildimetilsilaniloxy)-2-isobutoxifenil]-metanol, 111



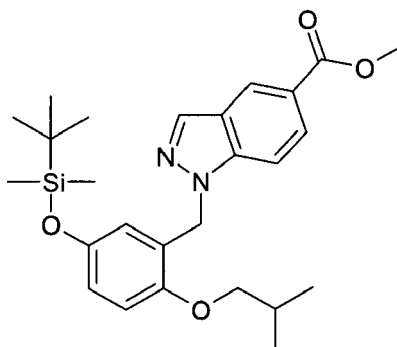
Se le añadió a una disolución de éster metílico del ácido 5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-2-isobutoxibenzoico (1,8 g, 5,32 mmoles) en tolueno anhidro (50 ml), una disolución 1 M en tolueno de DIBAL (21 ml, 21 mmoles) y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Después se le añadió una disolución de sal de Rochelle al 10 % y se agitó la mezcla durante 30 min más. Se le añadió disolución de HCl 2 M (20 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo usando gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/isohexano 1:2 para dar en las primeras fracciones el compuesto del título (0,91 g, 55 %) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,75 (s, 1H, ArH), 6,55 (s, 2H, ArH), 4,52 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3,62 (d, 2H, OCH_2-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1,00 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,2 (s, 6H, $2 \times \text{SiCH}_3$).

LC-EM: m/z 293 $[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]^+$.

Etapas 4

Éster metílico del ácido 1-[5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 112

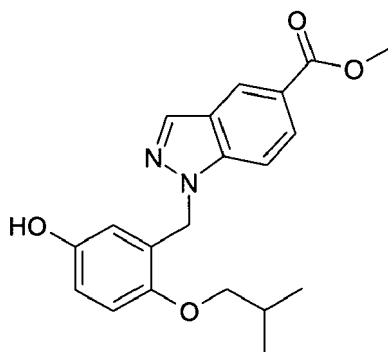


Se calentó a reflujo una disolución de éster metílico del ácido 1H-indazol-5-carboxílico, 4, (0,6 g, 3,5 mmoles), trifenilfosfina (1,2 g, 4,4 mmoles), [5-(terc-butildimetilsilaniloxy)-2-isobutoxifenil]-metanol (0,9 g, 2,9 mmoles) y diisopropilazodicarboxilato (0,9 ml, 4,4 mmol) en THF anhidro (50 ml) durante 16 h. Después se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el producto bruto sobre sílice usando un gradiente de desde 95:5 hasta 90:10 de isohexano/acetato de etilo. Esto dio el compuesto del título como un aceite incoloro (0,3 g, 20 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 8,00 (d, 1H, ArH), 7,40 (d, 1H, ArH), 6,70 (m, 2H, ArH), 6,25 (s, 1H, ArH), 5,52 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Het}$), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 3,72 (d, 2H, OCH_2-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 0,85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,05 (s, 6H, $2 \times \text{SiCH}_3$).

Etapas 5

Éster metílico del ácido 1-(5-hidroxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 113

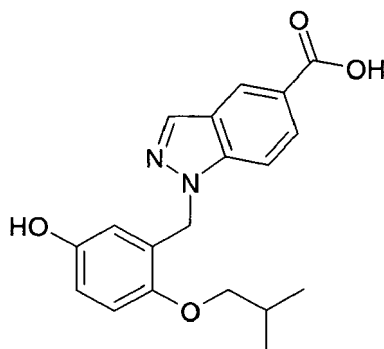


Se trató una disolución de éster metílico del ácido 1-[5-(terc-butildimetilsilanilo)oxi]-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico (0,3 g, 0,64 mmoles) en THF anhidro (10 ml), con una disolución de TBAF 1 M en THF (1 ml, 1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el producto bruto sobre sílice usando un gradiente de desde 4:1 hasta 3:1 de isohexano/acetato de etilo. Esto dio el compuesto del título como un aceite incoloro (0,135 g, 60 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ□ 8,50 (s, 1H, ArH), 8,02 (d, 1H, ArH), 7,90 (s, 1H, ArH), 7,40 (d, 1H, ArH), 6,70 (m, 2H, ArH), 6,20 (s, 1H, ArH), 6,10 (s, 1H, ArOH), 5,60 (s, 2H, -CH₂Het), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (d, 2H, OCH₂-), 2,10 (m, 1H, CH), 1.05 (d, 6H, 2 × CH₃).

Etapa 6

Ácido 1-(5-hidroxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazole-5-carboxílico, 114



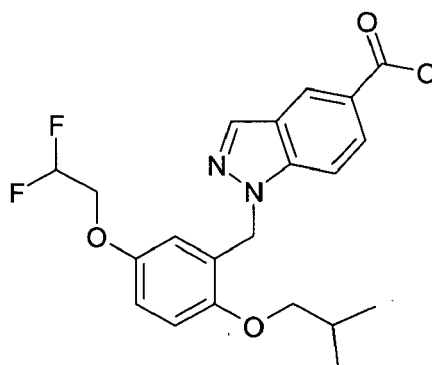
Se trató una disolución de éster metílico del ácido 11-(5-hidroxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico (0,03 g, 0,08 mmoles) en una mezcla de THF (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml), con hidróxido de litio (0,09 g, 2,14 mmoles), después se agitó en condiciones de microondas a 120 °C durante 5 min. Se diluyó la mezcla con más agua y se extrajo con isohexano. Se acidificó la fase acuosa con una disolución de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el residuo bruto que se purificó mediante columna en sílice usando una mezcla acetato de etilo/isohexano 1:1 como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. (12,3 mg, 50 %).

¹H-RMN (MeOD, 300 MHz) δ□ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,12 (d, 1H, ArH), 7,55 (d, 1H, ArH), 6,80 (m, 1H, ArH), 6,75 (m, 1H, ArH), 6,25 (s, 1H, ArH), 5,60 (s, 2H, -CH₂Het), 3,70 (d, 2H, OCH₂-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,00 (d, 6H, 2 × CH₃).

LC-EM: m/z 341 $M + H^+$.

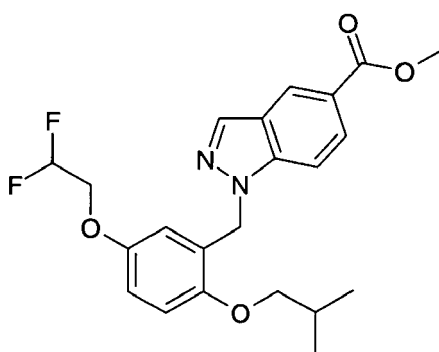
EJEMPLO 55

ÁCIDO 1-[5-(2,2-DIFLUOROETOXI)-2-ISOBUTOXIBENCIL]-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 116



Etapas 1

- 5 Éster metílico del ácido 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 115

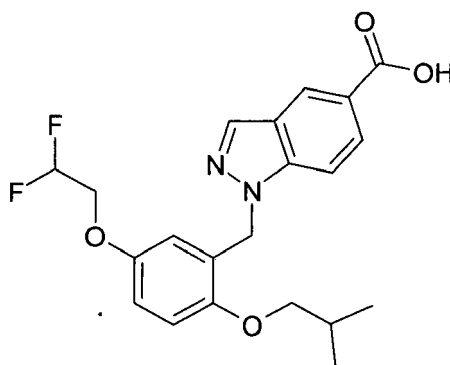


10 Se trató una disolución del compuesto 104 (0,03 g, 0,08 mmoles) en una mezcla de THF anhidro (2 ml) y tolueno anhidro (1 ml), con 2,2-difluoroetanol (0,04 ml, 0,27 mmoles), trifenilfosfina (0,07 g, 0,27 mmoles) y DTAD (0,055 g, 0,27 mmoles), después se agitó en condiciones de microondas a 140 °C durante 20 min. Se evaporó después la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un gradiente de desde 90:10 hasta 80:20 de mezcla de isohexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. (0,02 g, 60 %).

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 8,02 (d, 1H, ArH), 7,45 (d, 1H, ArH), 6,75 (m, 2H, ArH), 6,45 (s, 1H, ArH), 5,97 (tt, 1H, F₂CH), 5,65 (s, 2H, -CH₂Het), 4,00 (m, 2H, CH₂CHF₂), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (d, 2H, OCH₂-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃).

Etapas 2

20 Ácido 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico, 116



25 Se trató una disolución de éster metílico del ácido 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico (0,02 g, 0,05 mmoles) en una mezcla de THF (3 ml), metanol (4 ml) y agua (1 ml), con hidróxido de litio (0,1 g, 2,4 mmoles), después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla con más agua y se extrajo

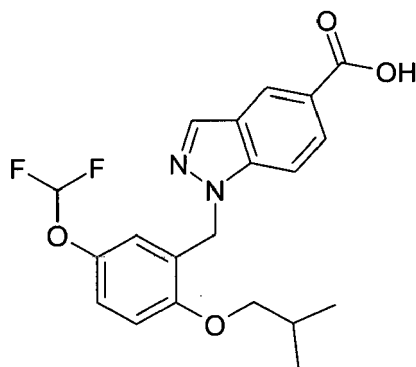
con isohexano. Se acidificó la fase acuosa con una disolución de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. (19,2 mg, 95 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,60 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, 1H, ArH), 7,45 (d, 1H, ArH), 6,77 (m, 2H, ArH), 6,50 (s, 1H, ArH), 5,97 (tt, 1H, F₂CH), 5,65 (s, 2H, -CH₂Het), 4,00 (td, 2H, CH₂CHF₂), 3,75 (d, 2H, OCH₂-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃).

LC-EM: m/z 405 M + H⁺.

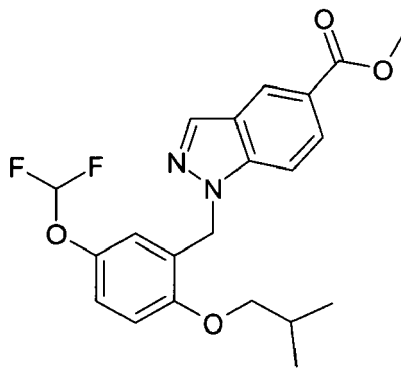
EJEMPLO 56

ÁCIDO 1-(5-DIFLUOROMETOXI-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 118



Etapla 1

Éster metílico del ácido 1-(5-difluorometoxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 117



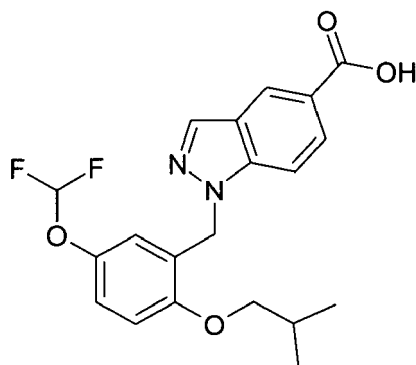
Se le añadió a una disolución de compuesto 104 (0,07 g, 0,2 mmoles) en acetonitrilo (1,5 ml), una disolución acuosa de KOH en agua (4 mmoles en 1,5 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. y después se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después se trató la mezcla con una disolución de dietil(bromodifluorometil)fosfonato (0,074 ml, 0,4 mmoles) en acetonitrilo (0,3 ml), se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente (20 min) y se agitó durante 1,5 h. Después, se repitió el mismo proceso de nuevo pero en este caso la reacción se agitó durante la noche.

Se le añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo y disolución de HCl 2 M. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y después se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un gradiente de desde 100:0 hasta 90:10 de mezcla de isohexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. (0,014 g, 17 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,08 (d, 1H, ArH), 7,45 (d, 1H, ArH), 7,00 (m, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,55 (s, 1H, ArH), 6,3 (t, 1H, F₂CH), 5,65 (s, 2H, -CH₂Het), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (d, 2H, OCH₂-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃).

Etapla 2

Ácido 1-(5-difluorometoxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico, 118



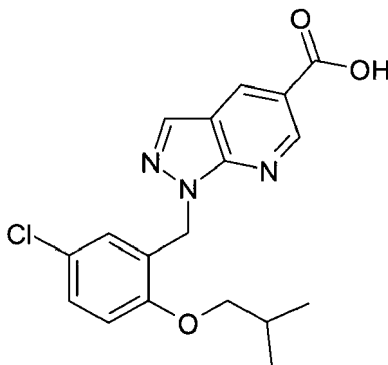
Se trató una disolución de éster metílico del ácido 1-(5-difluorometoxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico (0,014 g, 0,035 mmoles) en una mezcla de THF (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml), con hidróxido de litio (0,05 g, 1,2 mmoles), después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla con más agua y se extrajo con isohexano. Se acidificó la fase acuosa con una disolución de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. (8,7 mg, 63 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,65 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,08 (d, 1H, ArH), 7,45 (d, 1H, ArH), 7,00 (m, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,55 (s, 1H, ArH), 6,3 (t, 1H, F_2CH), 5,65 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Het}$), 3,78 (d, 2H, OCH_2-), 2,10 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

LC-EM: m/z 391 M + H^+ .

EJEMPLO 57

ÁCIDO 1-(5-CLORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 119



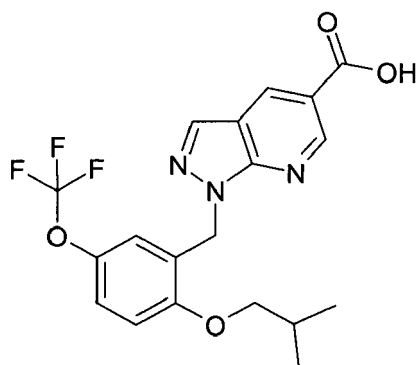
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 30.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,25 (s, 1H, ArH), 8,80 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 7,33 (m, 2H, ArH), 6,74 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,75 (d, 2H, OCH_2), 2,01 (m, 1H, CH), 0,96 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 360 M + H^+ .

EJEMPLO 58

ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 120



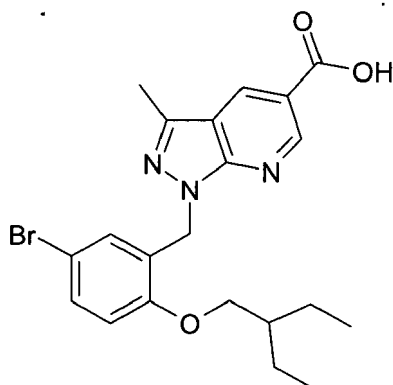
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 30.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,25 (s, 1H, ArH), 8,70 (s, 1H, ArH), 8,00 (s, 1H, ArH), 7,05 (m, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 6,65 (s, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,65 (d, 2H, OCH₂), 2,01 (m, 1H, CH), 0,96 (d, 6H, CH₃).

LC-EM: m/z 410 M + H⁺.

10 EJEMPLO 59

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-3-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 121

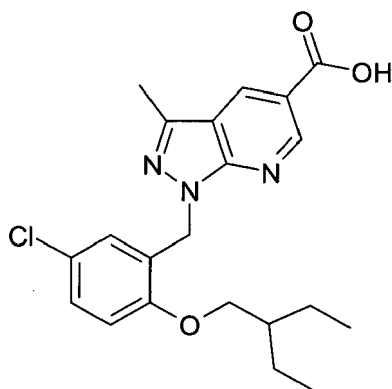


- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 30.
- 20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,22 (s, 1H, ArH), 8,80 (s, 1H, ArH), 7,32 (s, 1H, ArH), 6,85 (m, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 5,70 (s, 2H, ArCH₂), 3,88 (d, 2H, OCH₂), 2,65 (s, 3H, ArCH₃), 2,01 (m, 1H, CH), 1,45 (q, 4H, 2 × CH₂), 0,96 (t, 6H, 2 × CH₃).

LC-EM: m/z 448 M + H⁺.

25 EJEMPLO 60

ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-3-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 122



Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 30.

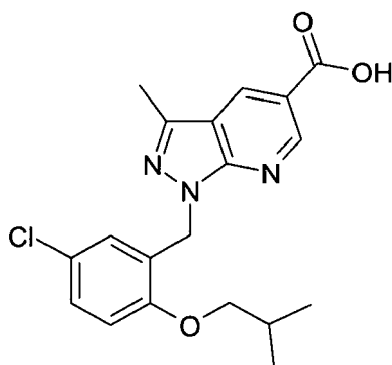
- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,22 (s, 1H, ArH), 8,80 (s, 1H, ArH), 7,15 (m, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 6,70 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,88 (d, 2H, OCH₂), 2,65 (s, 3H, ArCH₃), 2,01 (m, 1H, CH), 1,45 (q, 4H, 2 $\times$ CH₂), 0,96 (t, 6H, 2 $\times$ CH₃).

LC-EM: m/z 402 M + H⁺.

10

EJEMPLO 61

ÁCIDO 1-(5-CLORO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-3-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 123



15

Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 30.

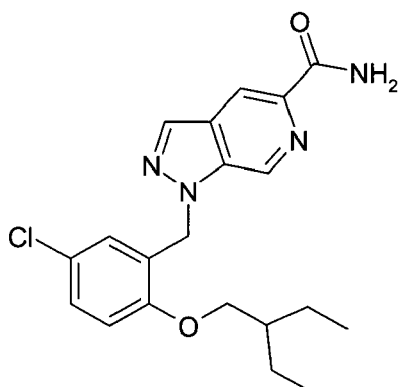
- 20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,25 (s, 1H, ArH), 8,70 (s, 1H, ArH), 7,15 (d, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 6,15 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,70 (d, 2H, OCH₂), 2,65 (s, 3H, ArCH₃), 2,01 (m, 1H, CH), 0,90 (d, 6H, 2 $\times$ CH₃).

LC-EM: m/z 374 M + H⁺

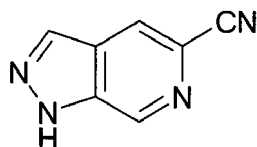
EJEMPLO 62

25

AMIDA DE ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-PIRAZOLO[3,4-C]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 129

Etapa 1

5 1H-Pirazolo[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo, 124

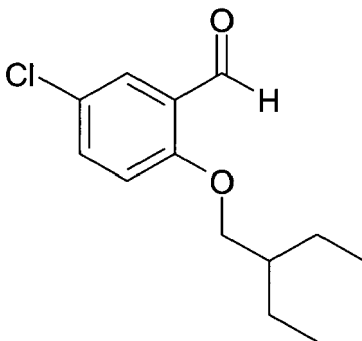


10 Se calentó una mezcla de 5-bromo-1,4-pirazolo[3,4,c]piridina (0,15 g, 0,76 mmoles), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,092 g, 0,76 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,026 g, 0,02 mmoles) en DMF (2 ml) a 180 °C en un reactor de microondas en una atmósfera de N_2 durante 30 min. Se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

15 ^1H -RMN (MeOD, 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H, ArH), 7,38 (s, 1H, ArH), 7,28 (s, 1H, ArH).

Etapa 2

5-Cloro-2-(2-etilbutoxi)-benzaldehído, 125

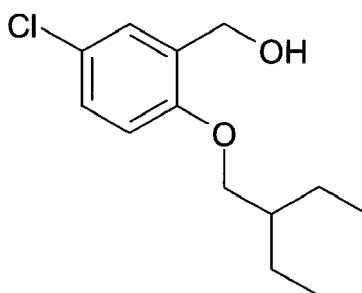


20 Se trató una disolución de 5-cloroalcaldehído (2,0 g, 12,8 mmoles) en DMF (50 ml), con carbonato de potasio (3 g, 22 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,22 g) y 3-clorometilpentano (1,65 ml, 12,2 mmoles). Se agitó la mezcla a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se evaporó después la mezcla hasta sequedad y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó el extracto orgánico, después se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-15 % de acetato de etilo/isohexano. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2,97 g, 78 %).

30 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,49 (s, 1H, CHO), 7,95 (d, 1H, ArH), 7,63 (dd, 1H, ArH), 6,90 (d, 1H, ArH), 4,00 (d, 2H, CH_2), 1,80 (m, 1H, CH), 1,55 (s, 4H, 2 $\times$ $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,00 (q, 6H, 2 $\times$ $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

Etapa 3

35 [5-Cloro-2-(2-etilbutoxi)-fenil]-metanol, 126

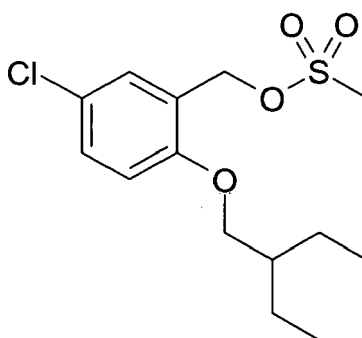


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 2.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,45 (d, 1H, ArH), 7,37 (dd, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 4,70 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3,90 (d, 2H, CH_2), 1,80 (m, 1H, CH), 1,55 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,00 (q, 6H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Etapas 4

- 10 Éster 5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencílico del ácido metanosulfónico, 127

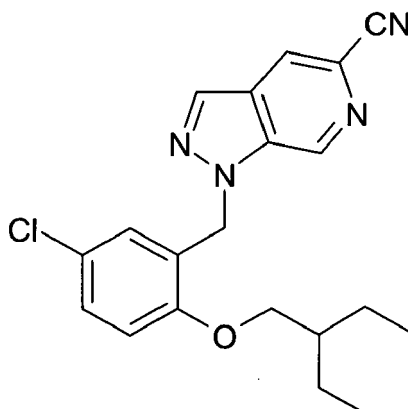


Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 20, etapa 3.

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,55 (d, 1H, ArH), 7,45 (dd, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 5,75 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 3,90 (d, 2H, CH_2), 3,00 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 1,80 (m, 1H, CH), 1,55 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,00 (q, 6H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Etapas 5

1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo, 128



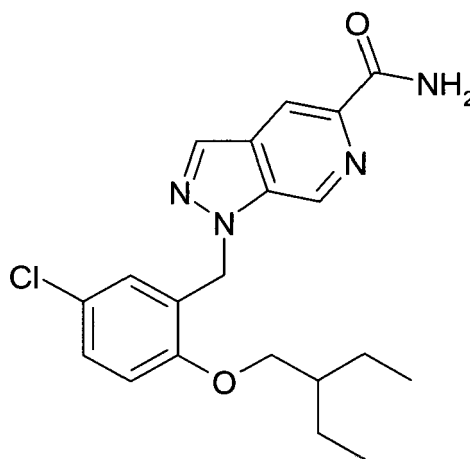
- 25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el método del ejemplo 21, etapa 4.

- 30 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,10 (s, 1H, ArH), 7,25 (m, 1H, ArH), 7,05 (s, 1H, ArH), 6,85 (s, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,85 (d, 2H, CH_2), 1,65 (m, 1H, CH), 1,35 (q, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 0,85 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

LC-EM: m/z 369 M + H⁺

Etapla 6

5 Amida del ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico, 129



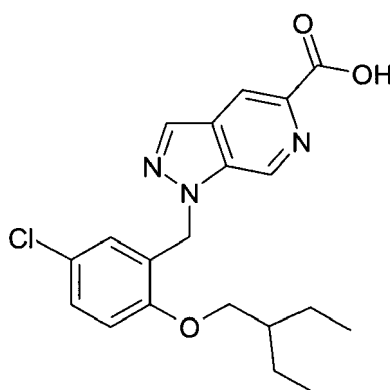
10 Se calentó una mezcla de 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (0,048 g, 0,13 mmoles), disolución acuosa de KOH 5 M (1 ml), PEG-400 (0,5 ml) y dioxano (0,5 ml) a 180 °C en condiciones de microondas durante 30 min. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (6 ml) y disolución de HCl 2 M (6 ml) y se extrajo la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo en sílice usando una mezcla de isohexano/acetato de etilo 3:2 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,024 mg, 48 %).

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,12 (s, 1H, ArH), 8,50 (s, 1H, ArH), 8,07 (s, 1H, ArH), 7,30 (m, 1H, ArH), 7,22 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 5,75 (s, 2H, ArCH₂), 3,80 (d, 2H, CH₂), 1,50 (m, 1H, CH), 1,25 (q, 4H, 2 × CH₂), 0,80 (t, 6H, 2 × CH₃).

20 LC-EM: m/z 387 M + H⁺

EJEMPLO 63

25 ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-PIRAZOLO[3,4-C]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 130



30 Se calentó una mezcla de amida del ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico (0,019 g, 0,05 mmoles), disolución concentrada de HCl (1 ml) y dioxano (0,5 ml) a 150 °C en condiciones de microondas durante 30 min. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (6 ml) y disolución de HCl 2 M (6 ml) y se extrajo la mezcla de reacción. Se basificó la fase acuosa a pH 5-6 con disolución de NaOH 2 M y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo en un RP-HPLC para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,011 mg, 58 %).

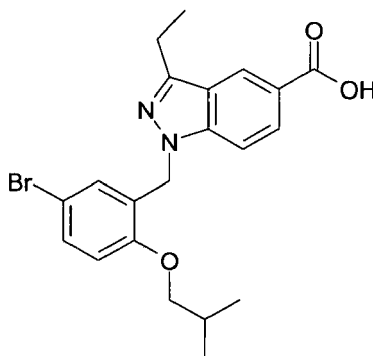
35 ¹H-RMN (MeOD, 300 MHz) δ 9,05 (s, 1H, ArH), 8,52 (s, 1H, ArH), 8,30 (s, 1H, ArH), 7,30 (m, 1H, ArH), 7,25 (s, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 5,65 (s, 2H, ArCH₂), 3,85 (d, 2H, CH₂), 1,52 (m, 1H, CH), 1,35 (q, 4H, 2 × CH₂), 0,85 (t, 6H,

$2 \times \text{CH}_3$).

LC-EM: m/z 388 $M + H^+$

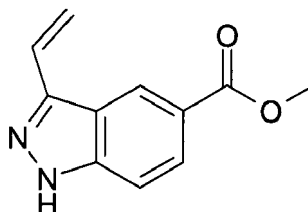
5 EJEMPLO 64

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-3-ETIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 134



10 Etapla 1

Éster metílico del ácido 3-vinil-1H-indazol-5-carboxílico, 131

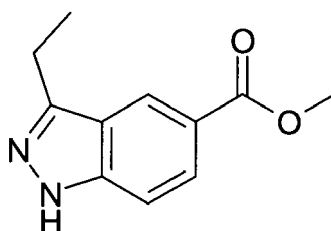


Se colocó éster metílico del ácido 3-yodo-1H-indazol-5-carboxílico (0,5 g, 1,65 mmoles) en dimetoxietano (12,5 ml) en un vial de microondas y se trató con carbonato de sodio (0,55 g, 5,1 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,09 g, 5 % molar) y complejo de piridina con anhídrido vinilborónico (0,96 g, 4 mmoles). Se calentó la mezcla en un microondas a 160 °C (ajuste de absorbancia muy alto) durante 1 hora. Después de enfriar, se repartió la mezcla entre agua (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml). Después se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada (50 ml), se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con un gradiente del 20-60 % de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,134 g).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,45-11,05 (sa, 1H, NH), 8,71 (s, 1H, ArH), 8,12 (d, 1H, ArH), 7,47 (d, 1H, ArH), 7,12 (dd, 1H, CH), 6,25 (d, 1H, CH), 5,67 (d, 1H, CH), 3,97 (s, 3H, CH_3).

25 Etapla 2

Éster metílico del ácido 3-etil-1H-indazol-5-carboxílico, 132



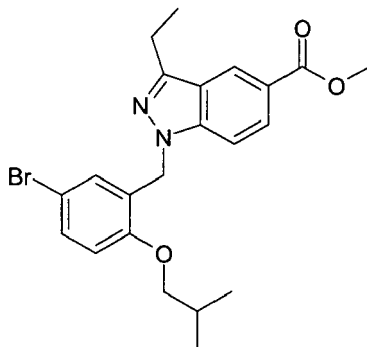
Se hidrogenó éster metílico del ácido 3-vinil-1H-indazol-5-carboxílico (0,134 g, 0,66 mmoles) en etanol (10 ml) a presión atmosférica, sobre paladio al 10 % sobre carbón, a temperatura ambiente durante 20 horas. Después se filtró la mezcla a través de Celite lavando con etanol. Se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,118 g).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,71-11,02 (sa, 1H, NH), 8,51 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, 1H, ArH), 7,45 (d, 1H, ArH), 3,97

(s, 3H, CH₃), 3,03 (q, 2H, CH₂), 1,45 (t, 3H, CH₃).

Etapa 3

- 5 Éster metílico del ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico, 133

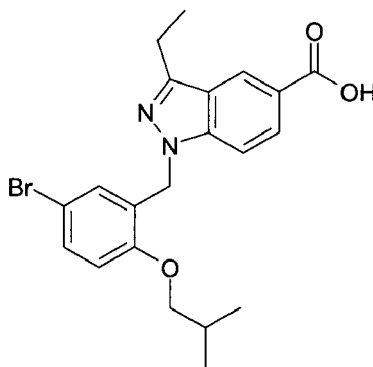


El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito en el ejemplo 21, etapa 4.

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,62 (s, 1H, ArH), 8,09 (dd, 1H, ArH), 7,39 (d, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,57 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (d, 2H, CH₂), 3,08 (q, 2H, CH₂), 2,07-2,18 (m, 1H, CH), 1,48 (t, 3H, CH₃), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃).

15 Etapa 4

Ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico, 134

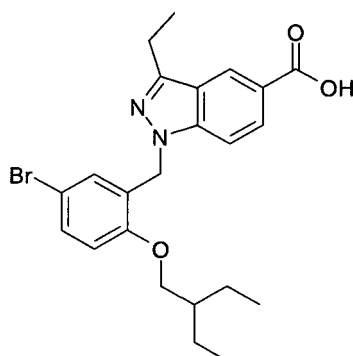


- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el método descrito en el ejemplo 20, etapa 5.

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,62 (s, 1H, ArH), 8,09 (dd, 1H, ArH), 7,39 (d, 1H, ArH), 7,34 (dd, 1H, ArH), 6,95 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,57 (s, 2H, CH₂), 3,77 (d, 2H, CH₂), 3,08 (q, 2H, CH₂), 2,07-2,18 (m, 1H, CH), 1,48 (t, 3H, CH₃), 1,05 (d, 6H, 2 × CH₃).

EJEMPLO 65

- 30 ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-3-ETIL-1H-INDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 135

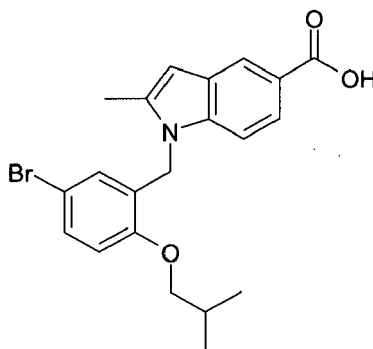


Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 64 pero usando compuesto 80 como el material de partida.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,61 (s, 1H, ArH), 8,09 (d, 1H, ArH), 7,32-7,39 (m, 2H, 2 $\times$ ArH), 6,92 (d, 1H, ArH), 6,77 (d, 1H, ArH), 5,58 (s, 2H, CH_2), 3,88 (d, 2H, CH_2), 3,08 (q, 2H, CH_2), 1,65-1,77 (m, 1H, CH), 1,41-1,53 (m, 7H, 2 $\times$ CH_2 + CH_3), 0,95 (t, 6H, 2 $\times$ CH_3).

EJEMPLO 66

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-2-METIL-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO, 136

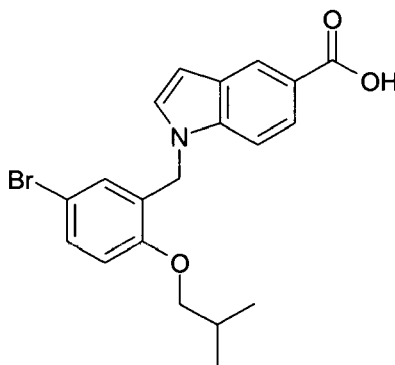


Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H, ArH), 7,92 (s, 1H, ArH), 7,28 (dd, 1H, ArH), 7,21 (d, 1H, ArH), 6,78 (d, 1H, ArH), 6,49 (s, 1H, ArH), 6,41 (d, 1H, ArH), 5,31 (s, 2H, CH_2), 3,81 (d, 2H, CH_2), 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,15-2,25 (m, 1H, CH), 1,11 (d, 6H, 2 $\times$ CH_3).

EJEMPLO 67

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO, 137



Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

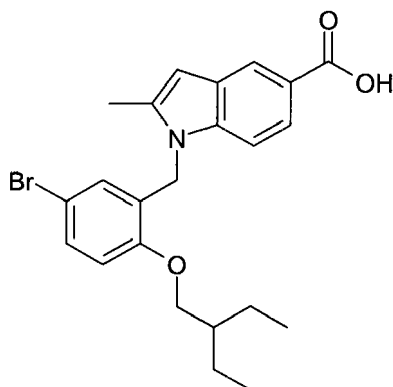
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,51 (s, 1H, ArH), 7,99 (d, 1H, ArH), 7,35 (d, 1H, ArH), 7,31 (dd, 1H, ArH), 7,21 (d, 1H,

ArH), 6,97 (d, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 6,65 (d, 1H, ArH), 5,31 (s, 2H, CH₂), 3,77 (d, 2H, CH₂), 2,08-2,31 (m, 1H, CH), 1,04 (d, 6H, 2 × CH₃).

EJEMPLO 68

5

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-2-METIL-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO, 138



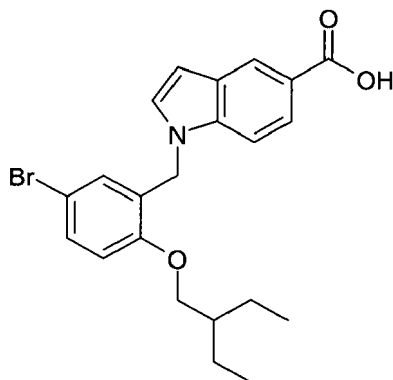
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H, ArH), 7,91 (d, 1H, ArH), 7,29 (dd, 1H, ArH), 7,19 (d, 1H, ArH), 6,81 (d, 1H, ArH), 6,47 (s, 1H, ArH), 6,38 (s, 1H, ArH), 5,29 (s, 2H, CH₂), 3,95 (d, 2H, CH₂), 2,38 (s, 3H, CH₃), 1,81-1,92 (m, 1H, CH), 1,48-1,62 (m, 4H, 2 × CH₂), 0,97 (t, 6H, 2 × CH₃).

15

EJEMPLO 69

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO, 139



20

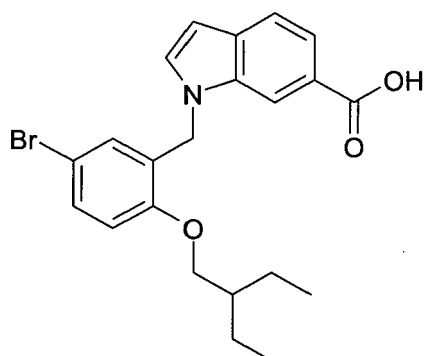
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H, ArH), 7,99 (d, 1H, ArH), 7,35 (d, 1H, ArH), 7,31 (d, 1H, ArH), 7,19 (d, 1H, ArH), 6,91 (d, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 6,69 (d, 1H, ArH), 5,32 (s, 2H, CH₂), 3,91 (d, 2H, CH₂), 1,62-1,74 (m, 1H, CH), 1,39-1,51 (m, 4H, 2 × CH₂), 0,93 (t, 6H, 2 × CH₃).

25

EJEMPLO 70

30 ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-INDOL-6-CARBOXÍLICO, 140



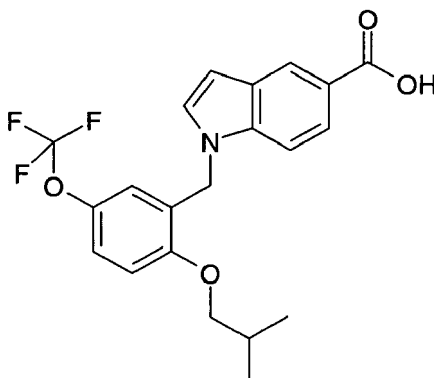
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,22 (s, 1H, ArH), 7,91 (d, 1H, ArH), 7,71 (d, 1H, ArH), 7,35 (dd, 1H, ArH), 7,27 (d, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,81 (d, 1H, ArH), 6,63 (d, 1H, ArH), 5,37 (s, 2H, CH_2), 3,93 (d, 2H, CH_2), 1,65-1,78 (m, 1H, CH), 1,41-1,52 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 0,94 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3$)

EJEMPLO 71

10

ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO, 141



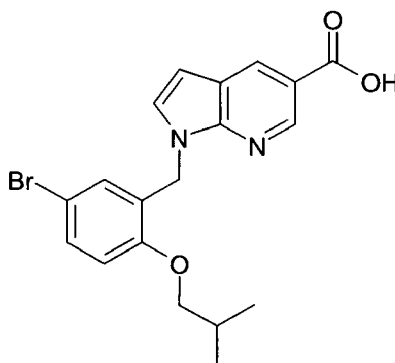
- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,53 (s, 1H, ArH), 7,97 (d, 1H, ArH), 7,35 (d, 1H, ArH), 7,22 (d, 1H, ArH), 7,13 (dd, 1H, ArH), 6,96 (d, 1H, ArH), 6,68 (d, 1H, ArH), 6,61 (s, 1H, ArH), 5,35 (s, 2H, CH_2), 3,79 (d, 2H, CH_2), 2,07-2,21 (m, 1H, CH), 0,94 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

20

EJEMPLO 72

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 142



25

Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

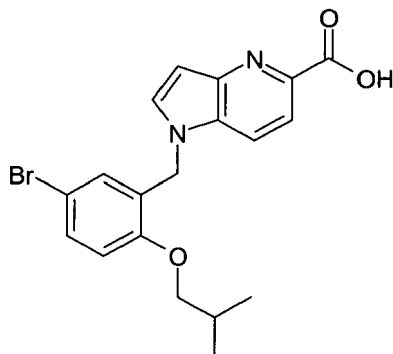
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,13 (s, 1H, ArH), 8,65 (s, 1H, ArH), 7,36 (dd, 1H, ArH), 7,29 (d, 1H, ArH), 7,13 (d, 1H,

ArH), 6,75 (d, 1H, ArH), 6,61 (d, 1H, ArH), 5,53 (s, 2H, CH₂), 3,75 (d, 2H, CH₂), 2,01-2,18 (m, 1H, CH), 1,02 (d, 6H, 2 × CH₃).

EJEMPLO 73

5

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 143



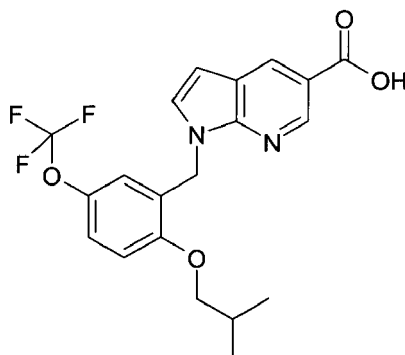
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,09 (d, 1H, ArH), 7,81 (d, 1H, ArH), 7,55 (d, 1H, ArH), 7,39 (dd, 1H, ArH), 6,99 (d, 1H, ArH), 6,81 (s, 1H, ArH), 6,78 (d, 1H, ArH), 5,33 (s, 2H, CH₂), 3,74 (d, 2H, CH₂), 1,98-2,12 (m, 1H, CH), 0,99 (d, 6H, 2 × CH₃).

15

EJEMPLO 74

ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 144



20

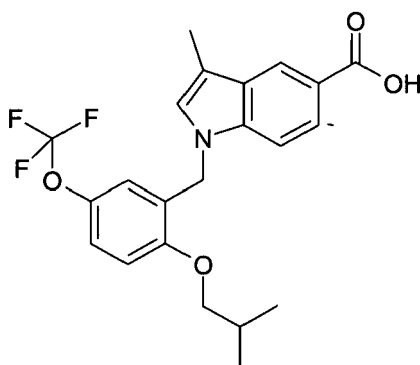
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,99 (s, 1H, ArH), 8,61 (s, 1H, ArH), 7,23 (d, 1H, ArH), 7,05 (dd, 1H, ArH), 6,81 (d, 1H, ArH), 6,78 (s, 1H, ArH), 6,54 (d, 1H, ArH), 5,47 (s, 2H, CH₂), 3,75 (d, 2H, CH₂), 1,98-2,12 (m, 1H, CH), 0,97 (d, 6H, 2 × CH₃).

25

EJEMPLO 75

30 ÁCIDO 1-(2-ISOBUTOXI-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL)-3-METIL-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO, 145

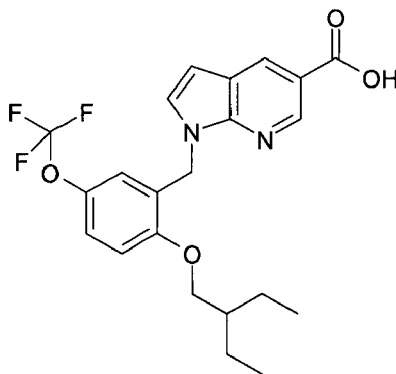


Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,48 (s, 1H, ArH), 7,97 (dd, 1H, ArH), 7,31 (d, 1H, ArH), 7,11 (dd, 1H, ArH), 6,95 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 6,61 (d, 1H, ArH), 5,28 (s, 2H, CH_2), 3,75 (d, 2H, CH_2), 2,48 (s, 3H, CH_3), 2,06-2,21 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, 2 $\times$ CH_3).

EJEMPLO 76

10 ÁCIDO 1-[2-(2-ETILBUTOXI)-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL]-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-5-CARBOXÍLICO, 146

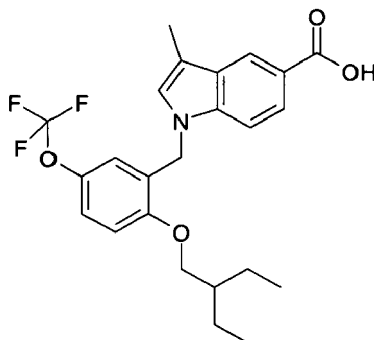


- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,11 (d, 1H, ArH), 8,71 (d, 1H, ArH), 7,29 (d, 1H, ArH), 7,11 (dd, 1H, ArH), 6,85-6,91 (m, 2H, 2 $\times$ ArH), 6,61 (d, 1H, ArH), 5,55 (s, 2H, CH_2), 3,92 (d, 2H, CH_2), 1,59-1,71 (m, 1H, CH), 1,37-1,48 (m, 4H, 2 $\times$ CH_2), 0,89 (t, 6H, 2 $\times$ CH_3).

EJEMPLO 77

20 ÁCIDO 1-[2-(2-ETILBUTOXI)-5-TRIFLUOROMETOXIBENCIL]-3-METIL-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO, 147



25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

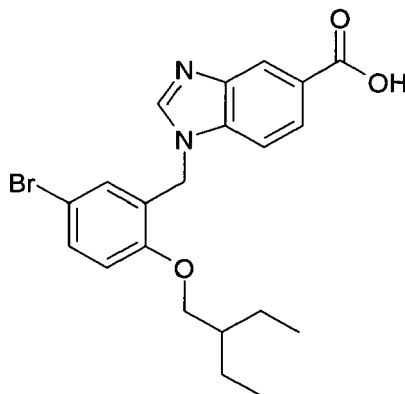
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H, ArH), 7,95 (d, 1H, ArH), 7,28 (d, 1H, ArH), 7,11 (dd, 1H, ArH), 6,93 (s, 1H,

ArH), 6,88 (d, 1H, ArH), 6,65 (d, 1H, ArH), 5,25 (s, 2H, CH₂), 3,93 (d, 2H, CH₂), 2,41 (s, 3H, CH₃), 1,62-1,75 (m, 1H, CH), 1,41-1,53 (m, 4H, 2 × CH₂), 0,93 (t, 6H, 2 × CH₃).

EJEMPLO 78

5

ÁCIDO 1-[5-BROMO-2-(2-ETILBUTOXI)-BENCIL]-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 148



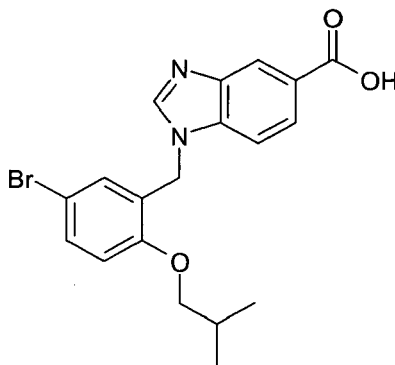
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H, ArH), 8,07 (dd, 1H, ArH), 8,02 (s, 1H, ArH), 7,39-7,47 (m, 2H, 2 × ArH), 7,19 (d, 1H, ArH), 6,82 (d, 1H, ArH), 5,31 (s, 2H, CH₂), 3,87 (d, 2H, CH₂), 1,59-1,69 (m, 1H, CH), 1,33-1,45 (m, 4H, 2 × CH₂), 0,88 (t, 6H, 2 × CH₃).

15

EJEMPLO 79

ÁCIDO 1-(5-BROMO-2-ISOBUTOXIBENCIL)-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO, 149



20

Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo método que en el ejemplo 21.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,51 (s, 1H, ArH), 8,03 (s, 1H, ArH), 8,01 (dd, 1H, ArH), 7,37-7,46 (m, 2H, 2 × ArH), 7,19 (d, 1H, ArH), 6,78 (d, 1H, ArH), 5,31 (s, 2H, CH₂), 3,71 (d, 2H, CH₂), 1,97-2,09 (m, 1H, CH), 0,88 (d, 6H, 2 × CH₃).

30 Aunque los ejemplos anteriores demuestran la preparación de determinados compuestos de indol e indazol, también pueden prepararse isoindoles, así como otros compuestos aza, mediante métodos análogos a los mostrados en los ejemplos.

Los compuestos anteriores se sometieron a prueba para determinar actividad antagonista de PG de la siguiente manera, usando líneas celulares estables para receptor prostanoide recombinante humano (DP₁, EP₁₋₄, FP, IP y TP): Con el fin de medir la respuesta de receptores prostanoide acoplados G_s y G_i como señal de Ca²⁺, se usaron ADNc de proteína g quimérica. Se establecieron líneas celulares estables que sobreexpresan receptores prostanoide DP₁, EP₁₋₄, FP, IP y TP humanos de la siguiente manera:

40 En resumen, se transfectaron conjuntamente ADNc de receptor prostanoide DP₁, EP₂ y EP₄ humano con ADNc de G_{qs} quimérica que contenía un epítipo de hemaglutinina (HA); se transfectaron conjuntamente receptores prostanoide EP₃ humanos con G_{qi}-HA quimérica; se expresaron ADNc de receptor EP₁, FP, IP y TP humano sin

proteínas G exógenas. Se clonaron ADNc quiméricos de G_{qs} y G_{qi} (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE. UU.), así como de ADNc de receptores prostanoideos, en un vector pCEP4 con un marcador de selección de higromicina B. Se logró la transfección en células HEK-293 EBNA (antígeno nuclear de virus Epstein-Barr) mediante el reactivo de transfección FuGENE 6 (Roche Applied Science, Indianápolis, IN, EE.UU.). Se seleccionaron transfectantes estables según la resistencia a higromicina. Ya que G_{qs} y G_{qi} contenían un epítipo de HA, se detectó la expresión de proteína G mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western usando anticuerpo monoclonal anti-HA de ratón y anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa del rábano (HRP), mientras que se detectó expresión funcional de receptores prostanoideos mediante exploración FLIPR (Matías *et al.*, 2004). Se validaron estas líneas celulares estables usando antagonistas previamente publicados a $10\ \mu\text{M}$ frente a diluciones en serie de agonistas convencionales mediante ensayos funcionales de FLIPR para detectar señalización de Ca^{2+} (como se describe a continuación).

Se realizaron estudios de señalización de Ca^{2+} usando un sistema FLIPR TETRA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.) en el formato 384. Este es un instrumento de alto rendimiento para ensayos basados en células para monitorizar la señalización de Ca^{2+} asociada con los GPCR y canales iónicos. Se sembraron células a una densidad de 5×10^4 células/pocillo en placas de 384 pocillos con fondo transparente, pared negra, recubiertas con poli-D-lisina BioCoat (BD Biosciences, Franklin lakes, NJ, EE. UU.) y se dejaron adherir durante la noche en un incubador a $37\ ^\circ\text{C}$. Entonces se lavaron las células dos veces con tampón HBSS-HEPES (solución salina equilibrada de Hank sin bicarbonato y rojo de fenol, HEPES 20 mM, pH 7,4) usando un lavador de microplacas ELx405 Select CW (BioTek, Winooski, VT, EE. UU.). Después de 60 min de carga del colorante en la oscuridad usando el colorante Fluo-4AM sensible a Ca^{2+} (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.), a una concentración final de $2 \times 10^{-6}\ \text{M}$, se lavaron las placas 4 veces con tampón HBSS-HEPES para retirar el exceso de colorante y dejar $50\ \mu\text{l}$ de tampón en cada pocillo. Después se colocaron las placas en el instrumento FLIPR TETRA y se dejaron equilibrar a $37\ ^\circ\text{C}$. Se añadieron compuestos en un volumen de $25\ \mu\text{l}$ a cada pocillo para dar concentraciones finales de $0,1\ \mu\text{M}$, $0,3\ \mu\text{M}$, $1\ \mu\text{M}$, $3\ \mu\text{M}$, $10\ \mu\text{M}$ y $30\ \mu\text{M}$; o $0,067\ \mu\text{M}$, $0,1\ \mu\text{M}$, $0,2\ \mu\text{M}$, $0,3\ \mu\text{M}$, $0,67\ \mu\text{M}$ y $1\ \mu\text{M}$ para células que sobreexpresaban receptores TP. Después de 4,5 minutos, se inyectó una dilución en serie de 7 puntos del agonista convencional para el receptor correspondiente, en un volumen de $25\ \mu\text{l}$ a las concentraciones finales de desde $10^{-11}\ \text{M}$ hasta $10^{-5}\ \text{M}$ en incrementos de dilución en serie de 10 veces para células que expresaban receptores DP₁, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP e IP recombinantes humanos. El intervalo de dosis para el agonista convencional para receptores TP recombinantes humanos fue de desde $10^{-12}\ \text{M}$ hasta $10^{-6}\ \text{M}$. Se usó tampón HBSS-HEPES como control negativo para los agonistas convencionales. Se excitaron las células con LED (diodo emisor de luz), se midió la excitación a 470-495 nm y la emisión a través de un filtro de emisión a 515-575 nm. Se leyeron las placas de ensayo durante 3,5 minutos usando el FLIPR TETRA. Se registró el aumento máximo de la intensidad de fluorescencia para cada pocillo. En cada placa, se realizaron por triplicado controles negativos, respuesta a la dosis de controles positivos y tratamientos conjuntos de antagonista-agonista para cada dosis. Los agonistas convencionales fueron los siguientes: DP = BW 245C, EP₁-EP₄ = PGE₂, FP = 17-fenil-PGF_{2 α} , IP = cicaprost y TP = U-46619. Se expresó el cambio de fluorescencia máximo en cada pocillo que contenía fármaco con respecto a los controles de vehículo con el agonista convencional a $10^{-6}\ \text{M}$ (el control positivo). Para obtener curvas de concentración-respuesta, se sometieron a prueba compuestos por triplicado en cada placa a lo largo del intervalo de concentración deseado.

Tratamiento de datos

Todas las placas se sometieron a correcciones de referencia apropiadas. Se exportaron los valores de fluorescencia máxima. En primer lugar se procesaron los datos sin procesar de $n = 1$ mediante Activity Base usando ajuste de curva de regresión no lineal para calcular el porcentaje de actividad de cada punto de datos con respecto al control positivo ($= 10^{-6}\ \text{M}$ del agonista convencional). Después se exportaron $n = 3$ de estos datos a GraphPad Prism 4 para calcular la CE_{50} promedio del agonista convencional, y se calcularon las CI_{50} (la concentración del antagonista necesaria para inhibir la mitad de la actividad del agonista convencional) usando ajuste de curva de regresión no lineal, con restricciones en la constante inferior igual a 0 y constante superior igual a 100. Cálculo de $\text{Kb} = [\text{Concentración de antagonista}] / (\text{CI}_{50}/\text{CE}_{50}-1)$. Cuando no se detectó ningún antagonismo o cuando $\text{Kb} \geq 10\ 000\ \text{nM}$, el antagonista se define como no activo (NA).

En la tabla 1 a continuación se notifican los resultados de las pruebas anteriores.

Ejemplo	FP	DP	EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄	IP	TP
1	560	2100	180	8700	5200	70	2200	150
2	160	1300	140	2900	1100	20	1100	110
3	50	1200	16	3400	3000	60	1200	4
4	20	700	6	1800	1500	25	800	2
5	340	2100	130	NA	NA	50	5200	40
6	2400	7100	NA	NA	NA	NA	NA	150
7	300	1900	45	4400	NA	1800	1300	20
8	200	2600	220	5000	NA	1300	2800	2100
9	20	1200	90	3200	4900	3000	1350	Agonista P
10	30	440	50	500	1100	20	400	20

ES 2 702 237 T3

11	120	900	120	2000	6500	110	5500	120
12	120	1600	360	7900	NA	1150	5000	44
13	20	1200	50	1900	8500	2700	600	900
14	30	600	20	400	1500	15	340	600
15	130	1800	190	3300	8400	200	1800	20
16	3000	1500	90	NA	4000	600	6600	400
17	2300	3500	40	NA	NA	600	NA	3300
18	20	1400	40	NA	4000	60	6500	4
19	16	1200	12	8800	3600	14	4600	50
20	13	500	30	NA	NA	30	2700	50
21	30	100	14	3500	2200	70	900	13
22	140	1700	16	NA	NA	350	6000	5
23	170	900	30	7100	1200	50	500	1
24	40	160	20	4500	2440	150	1430	80
25	180	220	27	9300	4500	160	1030	50
26	500	1700	80	NA	3300	70	1800	18
27	200	1600	110	3640	2600	53	440	20
28	70	730	43	9200	2220	40	1530	7
29								
30	140	1700	16	NA	NA	350	6000	5
31	170	900	30	7100	1200	50	520	1
32	50	1700	210	NA	NA	5000	7400	50
33	70	350	70	2600	1400	30	400	1
34	3200	5400	70	NA	NA	NA	NA	100
35	4300	1900	4200	NA	NA	670	NA	1200
36	580	1100	60	2900	4000	1200	200	3
37	NA	1300	480	NA	3400	700	NA	200
38	1100	630	70	2100	1700	400	60	3
39	NA	1000	1200	NA	5500	1600	4900	110
40	270	1000	60	900	12000	2500	PAg	Ag
41	NA	4700	NA	NA	NA	NA	9800	7400
42	900	160	24	NA	1900	1800	3400	20
43	2200	2000	1200	NA	5500	1600	4900	110
44	1400	PAg	240	NA	1600	3200	PAg	1
45	1400	2800	23	NA	NA	2000	7000	80
46	NA	2500	7100	NA	NA	NA	NA	150
47	4700	700	2000	NA	NA	NA	4800	NA
48	NA	NA	260	NA	NA	NA	NA	500
49	70	3500	540	NA	NA	50	3200	6
50	4900	2400	90	NA	7100	1800	NA	5700
51	110	600	70	NA	2600	270	1100	50
52	11	2300	24	3800	2100	10	NA	2
53	230	NA	1500	NA	NA	NA	NA	1200
54	1100	9900	1300	NA	NA	2700	NA	640
55	40	1200	40	NA	NA	2100	NA	300
56	24	1800	24	NA	8800	150	4100	5
57	190	5500	27	NA	NA	1300	NA	150
58	60	1800	30	NA	9800	380	NA	70
59	1300	520	280	NA	5400	190	540	320
60	2500	580	410	7500	5100	150	630	410
61	1500	740	180	NA	NA	760	1750	300
62	NA	5800	NA	NA	NA	NA	NA	NA
63	2400	NA	1200	NA	7400	2500	5000	180
64	190	260	5	3100	2900	50	700	8
65	PAg	1500	40	6500	4700	55	880	52
66	23	NA	50	NA	NA	1400	4600	320
67	100	NA	60	NA	NA	340	NA	160
68	NA	NA	NA	NA	NA	9700	6600	NA
69	800	3700	250	NA	7900	130	3000	550
70	NA	2200	200	NA	NA	6000	NA	320
71	120	NA	100	NA	NA	280	NA	600
72	25	1500	10	NA	NA	220	2000	3
73	430	NA	80	NA	NA	NA	9000	8

74	660	290	60	NA	2800	440	1400	20
75	330	1300	20	6400	NA	280	4400	300
76	660	290	60	NA	2800	440	1400	20
77	9600	3600	900	9200	NA	1500	NA	1100
78	800	3800	145	NA	NA	35	3000	16
79	80	2000	11	NA	8700	80	7000	8

Tal como se muestra en la tabla 1, los compuestos preferidos de esta invención son pan-antagonistas que tienen actividad en los receptores FP, DP₁, EP₁, EP₄ y TP, pero son inactivos en los receptores IP, EP₂ y EP₃. Por tanto, estos compuestos tienen un perfil de selectividad biológica que los hace útiles en el tratamiento de enfermedades y estados que se mejoran mediante la estimulación del receptor IP/EP₂ y/o EP₃, sin los efectos secundarios de síntomas mediados por los receptores FP, DP, EP₁, EP₄ y TP. Además, basándose en los datos generados para esta tabla 1, parece que los compuestos de ácido 5-carboxílico son más activos en los receptores EP₁ y EP₄ que los compuestos de ácido 4 o 6-carboxílico. Por tanto, se prefieren los compuestos de ácido 5-carboxílico.

Por tanto, los compuestos del compuesto de esta invención pueden administrarse para tratar enfermedades o estados mediados por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄.

Por ejemplo, dicho estado o enfermedad puede estar relacionado con inflamación, o dicha enfermedad o estado mediado por el receptor FP, EP₁, TP y/o EP₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, uveítis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, endometriosis, trastornos de la fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, estados inflamatorios, crecimiento de tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, parto prematuro, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como adyuvante quirúrgico en oftalmología para la extracción de cataratas e inserción de cristalino artificial, intervenciones de implante ocular, queratotomía radial fotorrefractiva y otras intervenciones oftalmológicas con láser o como adyuvante quirúrgico en una intervención que implica incisiones en la piel, alivio del dolor y la inflamación y la formación de cicatriz/queloides tras la cirugía, para tratar lesiones deportivas y molestias y dolores generales en músculos y articulaciones.

Preferiblemente, dicha enfermedad o estado mediado por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es una enfermedad o estado mediado por el receptor EP₁ y/o EP₄. Preferiblemente, dicha enfermedad o estado mediado por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es un estado alérgico, por ejemplo una alergia cutánea, o una alergia ocular, o una alergia respiratoria, por ejemplo congestión nasal, rinitis y asma.

El estado o enfermedad puede estar relacionado con dolor. El estado o enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en artritis, migrañas y cefalea. El estado o enfermedad puede estar asociado con el tracto gastrointestinal, en el que dicho estado o enfermedad puede ser úlcera péptica, ardor de estómago, esofagitis por reflujo, esofagitis erosiva, dispepsia no ulcerosa, infección por *Helicobacter pylori*, laringitis y síndrome del intestino irritable.

El estado o enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en hiperalgesia y alodinia, o dicho estado o enfermedad puede estar relacionado con secreción de mucosidad, en el que dicha secreción de mucosidad es gastrointestinal o se produce en la nariz, senos, garganta o pulmones.

El estado o enfermedad está relacionado con cólico abdominal, por ejemplo dicho estado, calambres menstruales o enfermedad puede ser síndrome del intestino irritable. El estado o enfermedad puede ser un trastorno hemorrágico, o un trastorno del sueño o mastocitosis.

El estado o enfermedad puede estar asociado con temperatura corporal elevada o hipertensión ocular y glaucoma o hipotensión ocular. El estado puede estar relacionado con intervenciones quirúrgicas para tratar dolor, inflamación y otras secuelas no deseadas en el que dicha intervención quirúrgica incluye incisión, cirugía con láser o implantación.

También se divulga un método para tratar la inflamación resultante de enfermedades inflamatorias caracterizadas por inflamación monocítica causada por la secreción de citocinas y/o quimiocinas mediante administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención.

El presente hallazgo de que los compuestos de esta invención son eficaces para atenuar la producción de citocinas de la familia de TNF (TNF α) y las citocinas de la familia de interleucina 1 (IL-1) clásicas es especialmente importante. Estas citocinas ejercen un espectro amplio de efectos biológicos y patológicos. Desempeñan papeles clave en la inflamación y patogénesis de RA estimulando la liberación de múltiples citocinas proinflamatorias, incluyendo ellas mismas, a través de la ruta de señalización de NF κ B. Aunque alivian los síntomas de RA en el 50-65 % de los pacientes, un anticuerpo de TNF α es muy caro de usar en comparación con moléculas pequeñas sintetizadas químicamente, incómodo de administrar al requerir habitualmente inyecciones, y se ha vinculado con tuberculosis, linfoma y otros efectos adversos. A diferencia del anticuerpo de TNF α que elimina totalmente todo el TNF α circulante en el sistema; los compuestos de esta invención solo atenúan la producción de TNF α inhibiendo los receptores de PG proinflamatorios. Por tanto, los efectos adversos asociados con un anticuerpo de TNF α en el aumento de la tendencia cancerosa e infecciosa son menos probables.

Los elementos proinflamatorios TNF, RANTES y MCP-1 están implicados en la cascada de acontecimientos en los estadios temprano y tardío de aterosclerosis. Los niveles de MCP-1 en plasma se han vinculado con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en estudios clínicos. La activación de plaquetas conduce a la liberación de MIP-1 α , RANTES e IL-8, que atraen leucocitos y además activan otras plaquetas. Estas evidencias proporcionan un vínculo directo entre homeostasis, infección e inflamación y el desarrollo de aterosclerosis. Los compuestos de esta invención son capaces de seleccionar como diana simultáneamente múltiples biomarcadores de inflamación, trombosis y aterotrombosis, lo cual puede conferir potencial farmacéutico a los compuestos de esta invención en el tratamiento de aterosclerosis y aterotrombosis. Como resultado, es poco probable que los compuestos de esta invención se asocien con riesgo cardiovascular como en el caso de los COXIB, en cambio pueden incluso tener un efecto beneficioso en la función cardiovascular.

En resumen, debido a su capacidad para suprimir la síntesis de algunas citocinas/quimiocinas proinflamatorias clave IL-8, MCP-1, MDC, RANTES y TNF α , se cree que los compuestos de la presente invención son no solo al menos tan eficaces como los COXIB y AINE en el tratamiento de RA, sino también una terapia más segura en el tratamiento de RA. También son una posible terapia para enfermedades cardiovasculares.

Se cree que los compuestos de esta invención tratan o previenen la inflamación al menos en parte mediante la disminución de la cantidad de la secreción de determinadas citocinas y/o quimiocinas que resultan de la exposición del paciente a un estimulante. En particular, la secreción de VEGF, MIP-1 β , IL-8, MCP-1, MDC y RANTES puede reducirse en aquellos casos en los que dichas secreciones se desencadenan por lipopolisacáridos (LPS) y/o TNF α .

Interleucina-8 (IL-8): funciona como un potente quimioatrayente y activador de neutrófilos, IL-8 se produce en respuesta a estimulación con o bien IL-1 o bien con TNF α . IL-8 no solo representa una proporción importante de la actividad quimiotáctica para neutrófilos en líquidos sinoviales de artritis reumatoide (RA), sino que también es un potente factor angiogénico en la cápsula sinovial de RA. Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1 o CCL-2): no solo se cree que desempeña un papel en enfermedades inflamatorias caracterizadas por inflamación de monocitos, tales como artritis reumatoide ("RA"), psoriasis y aterosclerosis, sino que también está implicada en otras enfermedades, tales como dermatitis atópica, enfermedad renal, pleuresía, alergia y asma, colitis, endometriosis, polimiositis y dermatomiositis, uveítis, reestenosis, inflamación cerebral y obesidad. MCP-1 también controla el tráfico de leucocitos en células vasculares implicadas en diabetes y aterosclerosis inducida por diabetes. Los anticuerpos de MCP-1 son posibles agentes terapéuticos para tratar múltiples enfermedades inflamatorias mediadas por MCP-1/CCR2.

Factor de necrosis tumoral α (TNF α): secretado principalmente por macrófagos y reconocido por su importancia en la activación de la cascada de citocinas. El TNF α estimula la producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias, colagenasas, metaloproteinasas y otros mediadores inflamatorios; activa las células endoteliales y neutrófilos; promueve el crecimiento de células T y B, así como la estimulación de la resorción ósea. El anticuerpo de TNF α infliximab no solo disminuye la producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias locales y sistémicas, sino que también reduce la producción de MMP-3 en suero, la actividad óxido nítrico sintasa, la liberación de VEGF y la angiogénesis en articulaciones inflamadas.

La quimiocina derivada de macrófagos (MDC) induce quimiotaxia para células dendríticas derivadas de monocitos, células T activadas y linfocitos citolíticos naturales (NK) (Ho *et al.*, 2003). Altamente expresada por los tres tipos de células mayoritarios implicados en inflamación alérgica: eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2 (Garcia *et al.*, 2005), así como altamente expresada en dermatitis atópica (Pivarcsi *et al.*, 2005), MDC desempeña un papel en enfermedades inflamatorias tales como asma alérgica y dermatitis atópica (Ho *et al.*, 2003). Significativamente potenciada en queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica, la MDC puede ser una diana terapéutica candidata para enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópica (Qi *et al.*, 2009). La MDC también está implicada en actividad patológica de RA. Tras tratamiento de combinación con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad leflunomida y metotrexato en pacientes con RA, las concentraciones de MCP-1 y MDC en plasma fueron significativamente menores, y también lo fue la incorporación de células inflamatorias en los sitios de inflamación (Ho *et al.*, 2003). Además, la MDC también amplifica la activación plaquetaria y se ha asociado

con la patogénesis de enfermedad aterosclerótica que incluye trombosis (Gleissner *et al.*, 2008).

La proteína regulada por activación, expresada y secretada por células T normales (RANTES) es un quimiotrayente para monocitos sanguíneos, células T cooperadoras de memoria y eosinófilos, y desempeña un papel activo en la incorporación de leucocitos en sitios inflamatorios. También estimula la liberación de histamina a partir de basófilos, activa los eosinófilos y produce eosinófilos hipodensos, que están asociados con enfermedades tales como asma y rinitis alérgica. El receptor de RANTES, CCR5, también se expresa en células implicadas en la aterosclerosis (por ejemplo monocitos/macrófagos, linfocitos T o células tipo Th1), y se especializa en mediar en la formación de placa aterosclerótica desencadenada por RANTES (Zernecke *et al.*, 2008). Como MCP-1, la estimulación con RANTES potencia la producción de IL-6 e IL-8 en células sinoviales similares a fibroblastos de RA; producción elevada de MMP-3 por condrocitos y síntesis inhibida de proteoglicano y liberación potenciada de proteoglicano a partir de los condrocitos (Iwamoto *et al.*, 2008). Se encontró que tanto MCP-1 como RANTES desempeñan un importante papel en la inflamación alérgica pulmonar, en la infiltración de leucocitos en el pulmón, en la hiperreactividad bronquial y en la incorporación de eosinófilos en la patogénesis de asma (Conti *et al.*, 2001). De manera similar a MCP-1, RANTES también potencia la respuesta inflamatoria dentro del sistema nervioso, lo cual desempeña un papel aparente en la patogénesis de esclerosis múltiple (Conti *et al.*, 2001). Los inhibidores para RANTES pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de inflamación, trastornos del SNC, parasitosis, cáncer, enfermedades autoinmunitarias y cardiopatías (Castellani *et al.*, 2007). Por tanto los compuestos de la presente invención, administrados de manera local o sistémica, pueden ser útiles para el tratamiento o alivio de síntomas de trastornos autoinmunitarios mediados por células T tales como RA y esclerosis múltiple.

Aunque se cree que el uso de los compuestos de esta invención disminuye la secreción de las citocinas anteriores, también se cree que los compuestos de esta invención son eficaces para disminuir también la secreción de ENA-7, PAI-1, CD-10, G-CSF, GM-CSF, IL-1 α e IL-18.

Los compuestos de esta invención también pueden someterse a prueba en cuanto a la eficacia en el tratamiento de uveítis como se describe a continuación.

Uveítis inducida por araquidonato

El fundamento para este protocolo es usar araquidonato para producir directamente uveítis en el segmento anterior ocular, en contraposición a usar lipopolisacárido (LPS) para liberar indirectamente ácido araquidónico.

Inducción de uveítis:

Se usan conejos pigmentados a bandas holandeses, machos o hembras, conscientes, que pesan 2,5-3 kg para todos los estudios de lámpara de hendidura *in vivo*. Se emplean cuatro animales por grupo de prueba. El ojo derecho de cada animal recibe 35 μ l de prueba administrada por vía tópica y el ojo izquierdo contralateral de cada animal recibe 35 μ l de vehículo administrado por vía tópica (t = 0 minutos), seguido 30 minutos después por tratamiento con 35 μ l de araquidonato de sodio al 0,5 % en la superficie de ambos ojos (t = 30 minutos). Se examinan ambos ojos mediante lámpara de hendidura 60 minutos tras la exposición a araquidonato de sodio (t = 90 minutos) a un aumento de 16x con iluminación tanto con luz azul como con luz blanca a un ángulo aproximado de 45° a través de anchuras de hendidura de 1 mm y 5 mm.

Medición de infiltración de leucocitos en la cámara anterior:

Se mide la infiltración de leucocitos en la cámara anterior usando un sistema de puntuación numérica para estimar el número de células por campo definido mediante una anchura de hendidura de 5 mm: 0 = sin células por campo (sin respuesta); 1 = 1-10 células por campo (leve); 2 = 11-20 células por campo (moderado); 3 = 26-50 células por campo (grave); 4 = >50 células por campo (florido). Se notifican los resultados como el valor de puntuación medio $\pm$ E.E.M.

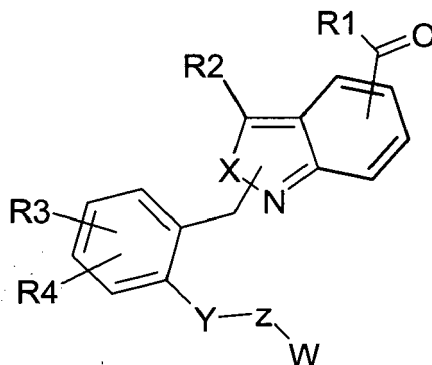
Los compuestos de esta invención pueden someterse a prueba según el método descrito en "Characterization of Receptor Subtypes Involved in Prostanoid-Induced Conjunctival Pruritis and Their Role in Mediating Conjunctival Itching", vol. 279, n.º 1, (JPET)279, 137-142, 1996 para determinar su eficacia en el alivio del picor para indicar de esa manera que los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de conjuntivitis alérgica.

Aunque se cree que el uso de los compuestos de esta invención disminuye la secreción de las citocinas anteriores, también se cree que los compuestos de esta invención son eficaces para disminuir también la secreción de ENA-7, PAI-1, CD-10, G-CSF, GM-CSF, IL-1 α e IL-18.

Finalmente, dicho estado que puede tratarse con los compuestos de esta invención puede estar relacionado con dolor e inflamación y formación de cicatriz y queloide tras la cirugía.

En vista de las diversas enfermedades y estados que pueden tratarse con las composiciones de esta invención se

proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula II:



II

5 en la que X es N;

Y es $(CH_2)_m$ en el que m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

10 Z se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y $(CH_2)_p$, en el que p es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

W es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

15 R_1 es OH;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

20 R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

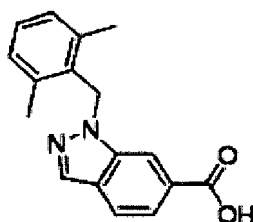
R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

25 en la que un hidrocarbilo se refiere a un radical hidrocarbonado que solo tiene átomos de hidrógeno y carbono;

en la que hidrocarbilo sustituido se refiere a un radical hidrocarbilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de hidrógeno y/o carbono están reemplazados por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo;

30 en la que alquilo se refiere a un hidrocarburo alifático saturado cíclico, ramificado o de cadena lineal, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxilo, =O, =S, NO_2 , halógeno, dimetilamino y SH;

35 con la condición de que el compuesto no sea



40 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse, envasarse y etiquetarse para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en uveítis, estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de

inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, trastornos de la fertilidad, hiperpirexia, endometriosis, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, estados inflamatorios, crecimiento de tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis perenne, parto prematuro, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, molestias y dolores musculares y adyuvante quirúrgico para minimizar el dolor, la inflamación y la formación de cicatriz/queloide.

Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que para la administración los compuestos divulgados en el presente documento pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que, en sí mismos, se conocen bien en la técnica. Específicamente, un fármaco que va a administrarse de manera sistémica puede formularse como un polvo, pastilla, comprimido o similar, o como una disolución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuados para la administración oral o parenteral o inhalación.

Para formas de dosificación sólidas, los portadores sólidos no tóxicos incluyen, pero no se limitan a, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, los polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólidas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de esa manera proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las formas de dosificación farmacéuticamente administrables líquidas pueden comprender, por ejemplo, una disolución o suspensión de uno o más de los compuestos de la presente invención y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para de esa manera formar una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares. Ejemplos típicos de tales agentes auxiliares son acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos reales para la preparación de tales formas de dosificación los conocen, o serán evidentes para, los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16.^a edición, 1980. La composición de la formulación que va a administrarse, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles actualmente en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración parenteral se caracteriza generalmente por inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Pueden prepararse formulaciones inyectables en formas convencionales, ya sea como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección, o emulsiones. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables que van a administrarse también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares.

La cantidad del compuesto o compuestos útiles actualmente de la presente invención administrada depende, por supuesto, del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico que esté tratándose, de la gravedad y naturaleza del estado del mamífero, de la manera de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos particulares empleados y del criterio del médico encargado. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos útiles actualmente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng/kg/día o aproximadamente 1 ng/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Para aplicación oftálmica, se preparan a menudo disoluciones usando una disolución salina fisiológica como vehículo principal. Las disoluciones oftálmicas deben mantenerse preferiblemente a un pH adecuado con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

5 Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

De manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, pero no se limita a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

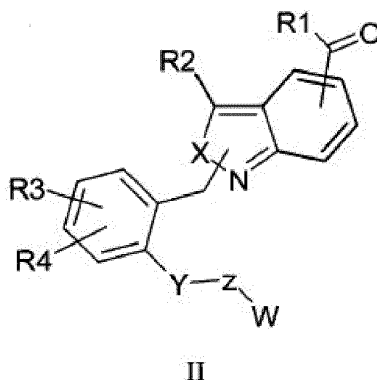
10 Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato de disodio, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en su lugar o conjuntamente con el mismo.

15 Para el uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la presente invención. Las formulaciones tópicas pueden comprender generalmente un portador farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

20 La dosis real de los compuestos de la presente invención depende del compuesto específico y del estado que va a tratarse; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula II:



en la que X es N;

Y es $(CH_2)_m$ en el que m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

Z se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y $(CH_2)_p$, en el que p es 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;

W es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

R_1 es OH;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

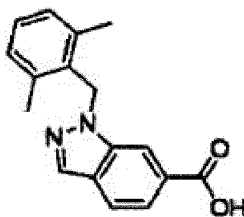
R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

en la que un hidrocarbilo se refiere a un radical hidrocarbonado que solo tiene átomos de hidrógeno y carbono;

en la que hidrocarbilo sustituido se refiere a un radical hidrocarbilo en el que uno o más, pero no todos, de los átomos de hidrógeno y/o carbono están reemplazados por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo;

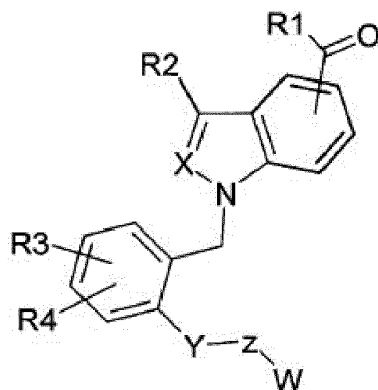
en la que alquilo se refiere a un hidrocarburo alifático saturado cíclico, ramificado o de cadena lineal, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxilo, $=O$, $=S$, NO_2 , halógeno, dimetilamino y SH;

con la condición de que el compuesto no sea:



2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido con halógeno.
3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido con flúor.

4. Compuesto según la reivindicación 1 en el que dicho compuesto se representa por la fórmula III:



5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano.
6. Compuesto según la reivindicación 4 en el que R₃ es cloro o bromo.
7. Compuesto según la reivindicación 4 en el que R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano.
8. Compuesto según la reivindicación 4 en el que W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, alcoxilo, ariloxilo y alquilo, arilo, alcoxilo o ariloxilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano.
9. Compuesto según la reivindicación 4 en el que W es alquilo.
10. Compuesto según la reivindicación 4 en el que W es un alquilo de cadena ramificada.
11. Compuesto según la reivindicación 4 en el que los compuestos son antagonistas de PG.
12. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-(2-cloro-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-(2-bromo-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-[2-bromo-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-[2-cloro-5-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico;
 - ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
 - ácido 1-(2-benciloxi-5-clorobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-(2-benciloxi-5-bromobencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-[5-bromo-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
 - ácido 1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

	ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;
5	ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-(2-(trifluorometil)-5-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
10	ácido 1-(5-bromo-2-ciclopropil-2-metilmtoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
15	ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
20	ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometilbencil)-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-[2-(2-etilbutoxi)-5-trifluorometilbencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
25	ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-[5-bromo-2-(1-metilciclopropilmetoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
30	ácido 1-[5-cloro-2-(1-metilciclopropilmetoxi)-bencil]-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-[2-(4-clorobenciloxi)-5-trifluorometilbencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
35	ácido 1-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
	ácido 2-(5-cloro-2-ciclopropilmetoxibencil)-2H-indazol-4-carboxílico;
40	ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-4-carboxílico;
	ácido 2-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-4-carboxílico;
	ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-4-carboxílico;
45	ácido 2-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-2H-indazol-4-carboxílico;
	ácido 1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-1H-indazol-4-carboxílico;
50	ácido 2-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)-bencil]-2H-indazol-4-carboxílico;
	ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico;
	ácido 2-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-2H-indazol-6-carboxílico;
55	ácido 1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-1H-indazol-6-carboxílico;
	ácido 2-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-2H-indazol-6-carboxílico;
60	ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-indazol-6-carboxílico;
	ácido 1-(5-cloro-3-fluoro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
	ácido 1-(2-isobutoxi-5-metanosulfonilbencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
65	ácido 1-(4,5-dicloro-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;

- ácido 1-(3-isobutoxi-6-metilpiridin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(1-etilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- 5 ácido 1-[5-bromo-2-(2,2-dimetilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-bencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- 10 ácido 1-(5-hidroxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-isobutoxibencil]-1H-indazol-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-difluorometoxi-2-isobutoxibencil)-1H-indazol-5-carboxílico;
- 15 ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(2-isobutoxi-5-trifluorometoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- 20 ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- 25 ácido 1-(5-cloro-2-isobutoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico;
- amida de ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico
- 30 ácido 1-[5-cloro-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-2-isobutoxibencil)-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico; y
- 30 ácido 1-[5-bromo-2-(2-etilbutoxi)-bencil]-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico.
13. Compuestos según la reivindicación 4 o la reivindicación 12 en los que los compuestos son para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en uveítis, estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, endometriosis, trastornos de la fertilidad, hiperpirexia, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, estados inflamatorios, calambres menstruales, crecimiento de tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis perenne, parto prematuro, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, molestias y dolores musculares y adyuvante quirúrgico para minimizar el dolor, la inflamación y la formación de cicatriz/queloides.
- 35
- 40
- 45
14. Compuesto según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en estados alérgicos, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, uveítis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de los huesos, cáncer, transformaciones celulares neoplásicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o estados que requieren un tratamiento de anticoagulación, enfermedades que requieren control de la osteogénesis y de la resorción ósea, endometriosis, trastornos de la fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, estados inflamatorios, crecimiento de tumores metastásicos, migrañas, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, parto prematuro, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía de derivación, estados respiratorios, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia.
- 50
- 55
- 60

FIGURA 1

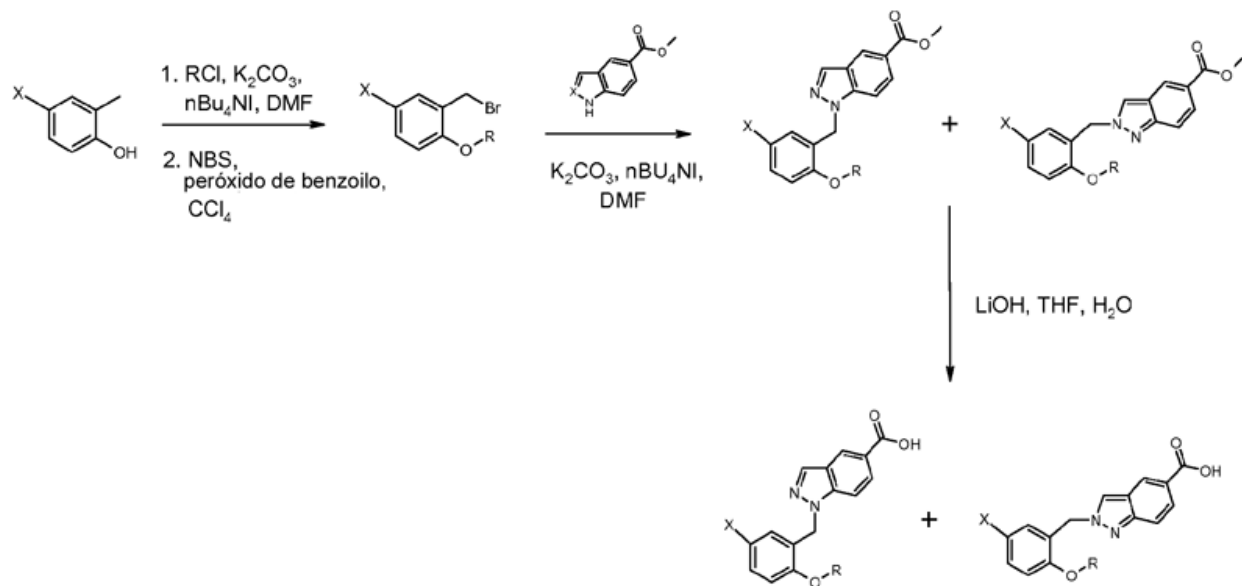


FIGURA 2

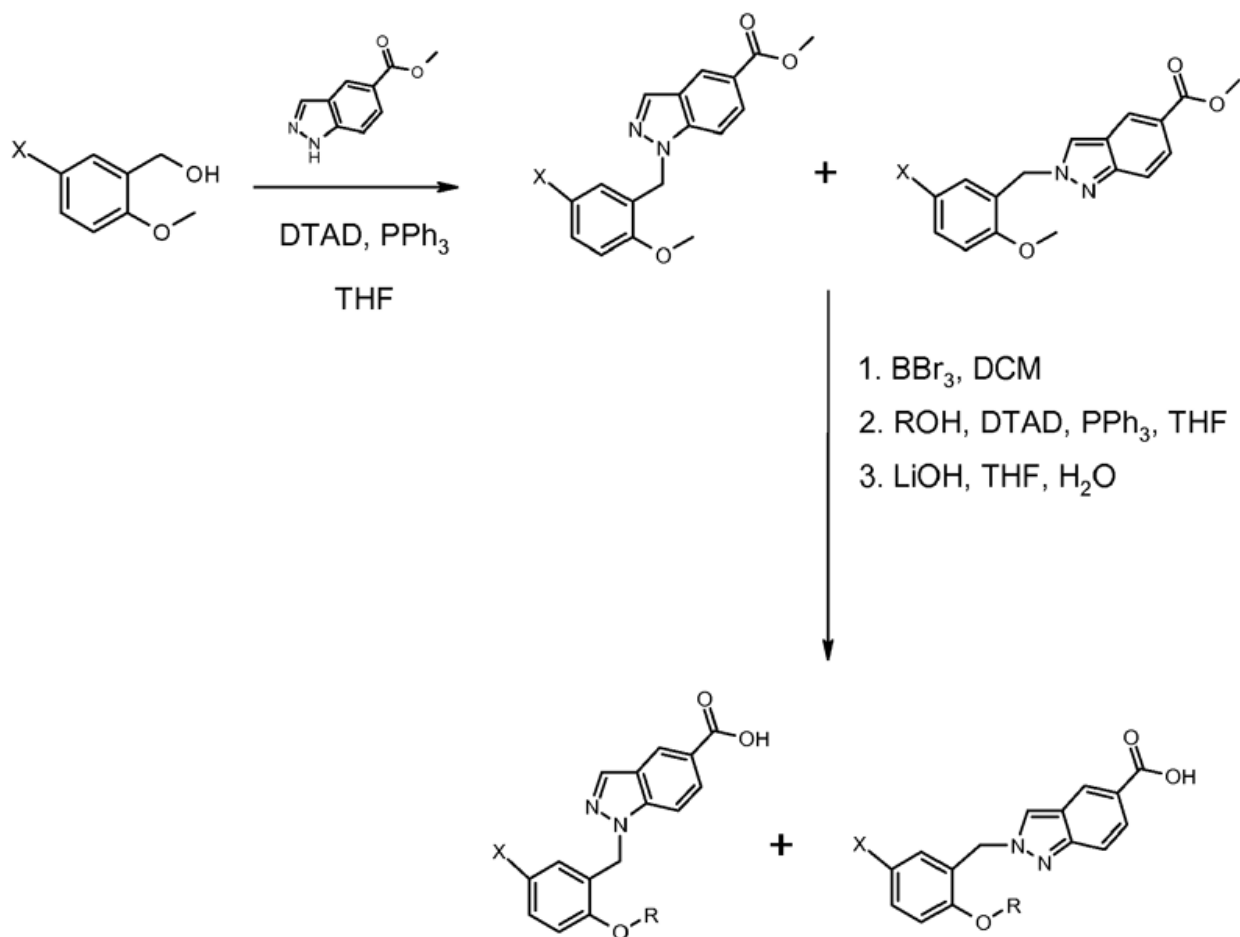


FIGURA 3

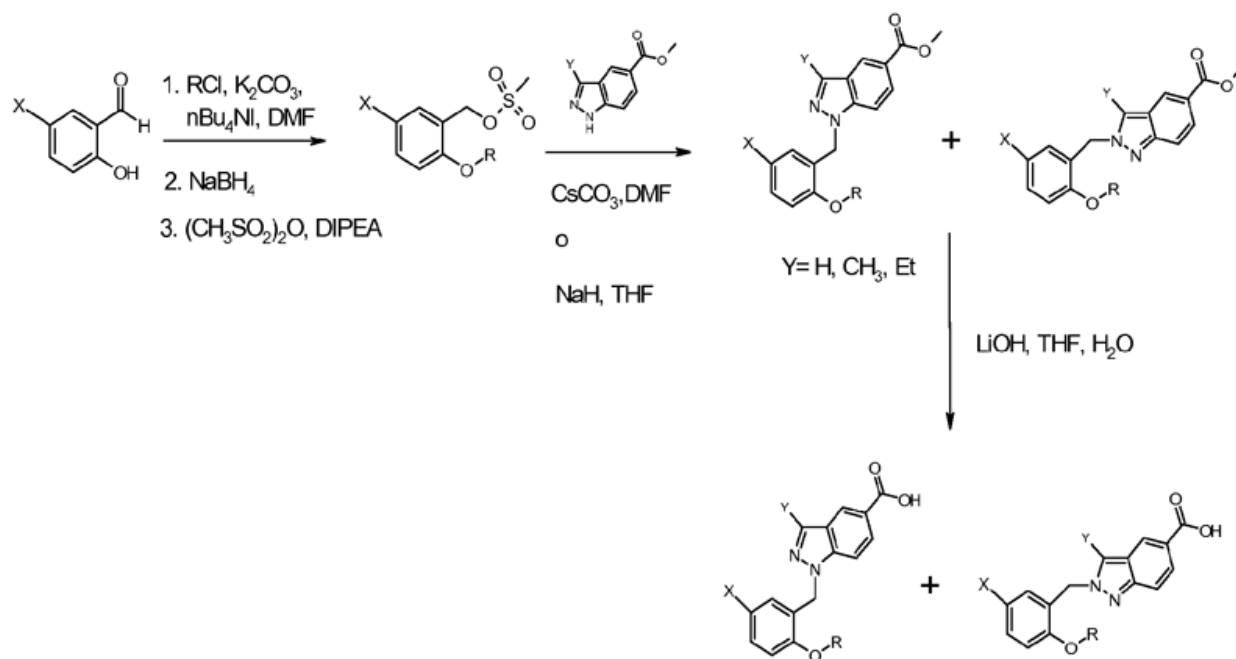


FIGURA 4

