



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 368**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03776916 .3**

96 Fecha de presentación : **24.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1569911**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Derivados de indazol como antagonista del CRF.**

30 Prioridad: **02.12.2002 US 430168 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

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

72 Inventor/es: **Cournoyer, Richard, Leo;**
Loughhead, David, Garrett y
O'Yang, Counde

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

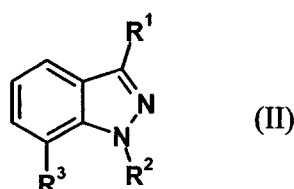
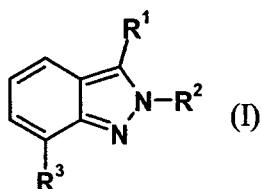
ES 2 309 368 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indazol como antagonistas del CRF.

Esta invención se refiere a derivados de indazol de la fórmula I y II con actividad CRF, y a composiciones farmacéuticas asociadas.



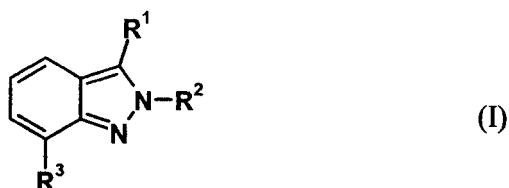
El factor de liberación de la corticotropina (CRF) o la hormona (CRH) es una de las diversas neurohormonas sintetizadas por núcleos hipotalámicos específicos del cerebro, en el que activa la transcripción del gen de la pro-opiomelanocortina (POMC), lo cual se traduce en una liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de la beta-endorfina en las células pituitarias anteriores (Vale y col., *Science* 213, 1394-1397 (1981)). El papel fundamental del factor CRF consiste en preparar el organismo para dar una respuesta adecuada a las diversas causas de estrés, por ejemplo el trauma físico, los trastornos del sistema inmunológico y las interacciones sociales. El factor CRF influye además en el SNC actuando en los centros superiores del cerebro, en particular en las regiones corticales, en las que tiene lugar una amplia distribución de neuronas de CRF. Se cree que el factor CRF es un intermedio clave para la comunicación entre los sistemas inmunológico, nervioso central, endocrino y cardiovascular (Sapolsky y col., *Science* 238, 522-524 (1987)). En la técnica anterior se ha descrito el papel que desempeña el factor CRF en la integración de la respuesta del sistema inmunológico a las causas fisiológicas, psicológicas e inmunológicas de estrés, véase por ejemplo J.E. Blalock, *Physiological Reviews* 69, 1 (1989) y J.E. Morley, *Life Sci.* 41, 527 (1987).

Los antagonistas del CRF son eficaces para tratar un amplio abanico de enfermedades relacionadas con el estrés, trastornos del ánimo, tales como la depresión, trastornos depresivos graves, episodios depresivos aislados, depresión recurrente, depresión infantil inducida por abuso, depresión puerperal, distimia, trastorno bipolar y ciclotimia; síndrome de fatiga crónica; trastornos de alimentación, tales como obesidad, anorexia y bulimia nerviosa; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de pánico; fobias; trastornos obsesivo-compulsivos; trastorno de estrés postraumático; sensación de dolor, por ejemplo fibromialgia; jaqueca; disfunción gastrointestinal inducida por estrés, por ejemplo síndrome del intestino irritable (IBS), hipersensibilidad o espasmos de colon; estrés hemorrágico; úlceras; episodios sicóticos inducidos por estrés; trastornos inflamatorios, por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis; asma; psoriasis; alergias; nacimiento prematuro; hipertensión; fallo cardíaco congestivo; trastornos de sueño; enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; trauma craneano o de columna vertebral; lesión neuronal isquémica; lesión neuronal excitotóxica; epilepsia; apoplejía; enanismo sicosocial; adicciones y dependencias de sustancias químicas; síndrome de abstinencia de drogas y de alcohol; inmunodisfunciones inducidas por estrés; inmunosupresión e infecciones inducidas por estrés; enfermedades cardiovasculares o cardíacas afines; problemas de fertilidad y/o infecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana. Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas de receptores del CRF pueden constituir nuevos fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos que pueden ser útiles para tratar trastornos neuropsiquiátricos manifestados mediante una hipersecreción del CRF.

En vista de lo recién expuesto son de desear antagonistas eficaces y específicos del factor CRF que puedan utilizarse como agentes terapéuticos potencialmente valiosos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas. Por lo tanto, es deseable desarrollar nuevos antagonistas del factor CRF.

En el documento WO 02/16348 se describen derivados de indazol que son inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular. En el documento WO 01/58869 se describen derivados de indazol que son moduladores de receptores de cannabinoides. Saito *et al*, *Heterocycles* (1992), 34(1), 129-34 describe 7-fenil-1H-indazol pero no cita en absoluto su empleo.

Esta invención se refiere a compuestos que se ajustan a la fórmula I



en la que:

R^1 es $-NR^aR^b$, $-CR^dR^e$, CO_2R^a o $-C(O)NR^aR^b$;

5 R^2 es alquilo C_{1-6} ;

R^3 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

10 R^a y R^b (i) con independencia entre sí se eligen en cada caso entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-6} tioalquilo C_{1-10} , carboxialquilo C_{1-10} , acilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , di-cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-10} , aminocarbonilalquilo C_{1-10} , cianoalquilo C_{1-10} , heterociclilo C_{5-8} , heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenil-alquilo C_{1-10} , difenil-alquilo C_{1-10} y alquilo C_{1-3} sustituidos por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; o

20 (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi-alquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} , aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C_{1-10} , aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo;

R^c es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o $-NR^{a'''}R^{b'''}$;

35 R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-6} -tioalquilo C_{1-10} , heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , di-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenil-alquilo C_{1-10} , difenil-alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituidos por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; o

R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C_{1-6} , heteroalquilidenilo C_{1-6} , representado por la fórmula de $-CRR'$, en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C_{3-6} ; ciclopropilmetilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentilmetilidenilo, 2-ciclopentilmetilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiranimiliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacilmetilidenilo; 2-(tetrahidropiran-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , di-alquilamino C_{1-10} y halógeno; o

55 R^d y R^e junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo;

$R^{a'''}$ y $R^{b'''}$ (i) se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-6} -tioalquilo C_{1-10} , carboxialquilo C_{1-10} , acilo, cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , di-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-10} , aminocarbonilalquilo C_{1-10} , cianoalquilo, heterociclilo C_{5-8} , heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C_{1-10} , difenilalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituidos por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; o

65 (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imida-

- zol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , aminoalquilo C_1-C_{10} , acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_1-C_{10} , aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C_1-C_{10} , aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo
- 5 está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_1-C_{10} , dialquilamino C_1-C_{10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_1-C_{10} o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo;
- 10 en donde
- cada uno de dichos grupos arilo está elegido independientemente del grupo constituido por fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 3,4-metilendioxfenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo; cada uno de dichos grupos heteroarilo se elige independientemente del grupo constituido por piridinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo,
- 15 isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 4,5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo;
- 20 cada uno de dichos grupos heteroalquilo se elige independientemente del grupo constituido por 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo y metilaminosulfonilpropilo;
- 25 cada uno de dichos grupos heterociclilo se elige independientemente del grupo constituido por tetrahidropirranilo, piperidino, tetrahidropirimidin-5-ilo, tetrahidropirimidin-1-ilo, N-metilpiperidin-3-ilo, piperacino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, pirrolinilo, imidazolinilo, tetrahidroquinolin-1-ilo y tetrahidroisoquinolin-2-ilo;
- 30 cada uno de dichos grupos arilalquilo se elige independientemente entre 4-fluorofenilmetilo y 3,4-diclorofeniletilo;
- cada uno de dichos grupos heteroarilalquilo se elige independientemente, entre 3-piridinilmetilo, 4-cloropirimidin-2-ilmetilo y 2-tiofen-2-iletilo y
- 35 cada uno de dichos grupos heterocicliilalquilo se elige independientemente del grupo constituido por tetrahidropirran-2-ilmetilo, 2-piperidinilmetilo, 3-piperidinilmetilo y morfolin-1-ilpropilo;
- o sus isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo di- o trisustituido cuyos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno, y R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente.
- 45 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, halógeno y R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente.
- 50 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno, y R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente.
- 55 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^2 es alquilo C_{1-6} y R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno, y R^1 tiene el significado definido anteriormente.
- En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es hidroxilo; R^3 es un fenilo di- o trisustituido cuyos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 , R^d y R^e tienen los significados definidos anteriormente.
- 60 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es hidroxilo y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^3 es un fenilo di- o trisustituido cuyos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es hidroxilo y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_1-C_{10} , arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^3 es un fenilo di- o trisustituido cuyos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es hidroxilo y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_1-C_{10} , arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^2 es alquilo C_{1-6} ; y R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es hidroxilo y R^d y R^e juntos forman un grupo cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo; R^2 es alquilo C_{1-6} ; y R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C_{1-6} , heteroalquilidenilo C_{1-6} , representado por la fórmula de $-CRR'$, en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C_3-C_6 ; ciclopropilmetilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentiletilidenilo; 2-ciclopentiletilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiridiniliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacililmetilidenilo; 2-(tetrahidropiran-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , di-alquilamino C_1-C_{10} y halógeno; R^3 es un fenilo di- o tri-sustituido cuyos sustituyentes se eligen cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C_{1-6} , ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentiletilidenilo, 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, 3-piridinilmetilidenilo y 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo, en donde cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , di-alquilamino C_{1-10} y halógeno; R^3 es un fenilo di- o tri-sustituido cuyos sustituyentes se eligen cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 es como se ha definido antes.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} y heteroarilo, en el que el heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C_{1-6} , ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentiletilidenilo, 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, 3-piridinilmetilidenilo y 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo, en donde cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , di-alquilamino C_{1-10} y halógeno; R^3 es un fenilo di- o tri-sustituido cuyos sustituyentes se eligen cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 es como se ha definido antes.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $CR^cR^dR^e$; R^c es hidrógeno; y R^2 , R^3 , R^d y R^e tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $CR^cR^dR^e$; R^c es hidrógeno; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 , R^3 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $CR^cR^dR^e$; R^c es hidrógeno; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^2 es alquilo C_{1-6} ; y R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-NR^aR^b$; $-C(O)NR^aR^b$; o $-CR^cR^dR^e$, en el que R^c es $-NR^{a'''}R^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; y R^2 , R^3 , R^a , R^b , $R^{a'''}$ y $R^{b'''}$ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-NR^aR^b$; $-C(O)NR^aR^b$; o $-CR^cR^dR^e$, en el que R^c es $-NR^{a'''}R^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; R^a , R^b , $R^{a'''}$ y $R^{b'''}$ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heterociclicalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; y R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-NR^aR^b$; $-C(O)NR^aR^b$; o $-CR^cR^dR^e$, en el que R^c es $-NR^{a'''}R^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; R^a y R^b , o, $R^{a'''}$ y $R^{b'''}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina y imidazolina, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} y aminocarbonilamino y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; y R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-NR^aR^b$; R^a se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; y R^b se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclicalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino, dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo; R^3 es un fenilo di- o trisustituido cuyos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , y halógeno y $R^{b''}$ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alquil C_{1-9} -carbonilo; y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-NR^aR^b$; R^a se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; y R^b se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclicalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo; R^2 es alquilo C_{1-6} ; y R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es $-NR^{a'''}R^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; $R^{a'''}$ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; $R^{b'''}$ se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclicalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; R^3 es un fenilo di- o trisustituido cuyos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es $-NR^{a'''}R^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; $R^{a'''}$ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; $R^{b'''}$ se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclicalquilo, arilalquilo y heteroarilalqui-

lo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀; R² es alquilo C₁₋₆; y R³ es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridin-3-ilo 2,4-disustituido, 2,6-disustituido o 2,4,6-trisustituido, dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno y R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridin-3-ilo 2,4-disustituido, 2,6-disustituido o 2,4,6-trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno y R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridin-3-ilo 2,4-disustituido, 2,6-disustituido o 2,4,6-trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo, alquilamino y dialquilamino; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₁₋₆carbonilo; y R¹ tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e; R^c es hidroxilo; R³ es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno y R², R^d y R^e tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e; R^c es hidroxilo; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; R³ es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno y R² tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e; R^c es hidroxilo; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; R³ es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e; R^c es hidroxilo; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; R² es alquilo C₁₋₆; y R³ es un piridin-3-ilo 2,4-disustituido, 2,6-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e; R^c es hidroxilo; en la que R^d y R^e juntos forman un grupo cicloalquilo o heterociclico; R³ es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno y R² tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e; R^c se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, heteroalquilidenilo C₁₋₆, representado por la fórmula de -CRR', en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C₃₋₆; ciclopropilmetilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentilmetilidenilo, 2-ciclopentilmetilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiridiniliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacilmetilidenilo; 2-(tetrahidropiran-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, di-alquilamino C₁₋₁₀ y halógeno; R³ es un piridinilo di- o tri-sustituido, y dichos sustituyentes se eligen cada uno, independientemente, del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno y R² es como se ha definido antes.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$; R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C_{1-6} , ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentilmetilidenilo, pirrolidiniliden-2-ilo, tetrahidropiraniliden-4-ilo, piperidiniliden-4-ilo, 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, 3-piridinilmetilidenilo y 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo, en donde cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , di-alquilamino C_{1-10} y halógeno; R^3 es un piridinilo di- o tri-sustituido cuyos sustituyentes se eligen cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 es como se ha definido antes.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$; R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} y heteroarilo, en el que el heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno; y R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C_{1-6} , ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentilmetilidenilo, 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, 3-piridinilmetilidenilo y 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo, en donde cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , di-alquilamino C_{1-10} y halógeno; R^3 es un fenilo di- o tri-sustituido cuyos sustituyentes se eligen cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 es como se ha definido antes.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$; R^e es hidrógeno; R^3 es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y R^2 , R^d y R^c tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$; R^e es hidrógeno; R^d y R^c se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^3 es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$; R^e es hidrógeno; R^d y R^c se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-9} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^2 es alquilo C_{1-6} ; y R^3 es un piridin-3-ilo 2,4-disustituido, 2,6-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$; o $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$, en el que R^c es $-\text{NR}^{a'''}\text{R}^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; R^3 es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 , R^a , R^b , $R^{a'''}$ y $R^{b'''}$ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$; o $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$, en el que R^c es $-\text{NR}^{a'''}\text{R}^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; R^3 es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ; R^a , R^b , $R^{a'''}$ y $R^{b'''}$ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-\text{NR}^a\text{R}^b$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$; o $-\text{CR}^c\text{R}^d\text{R}^e$, en el que R^c es $-\text{NR}^{a'''}\text{R}^{b'''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; R^3 es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno; R^a y R^b o $R^{a'''}$ y $R^{b'''}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo elegido entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina y imidazolina, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} ,

acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} y aminocarbonilamino y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo; y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

5 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-NR^aR^b$; R^a se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; R^b se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi
10 C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfoniloxi C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; R^3 es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 tiene el significado definido anteriormente.

15 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-NR^aR^b$; R^a se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; R^b se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , al-
20 coxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfoniloxi C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; R^2 es alquilo C_{1-6} ; y R^3 es un piridin-3-ilo 2,4-disustituido, 2,6-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

25 En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es $NR^{a''}R^{b''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; $R^{a''}$ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; $R^{b''}$ se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que
30 cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfoniloxi C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; R^3 es un piridinilo di- o trisustituido y dichos sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6}
35 y halógeno y R^2 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución se proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es $-CR^cR^dR^e$; R^c es $NR^{a''}R^{b''}$; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C_{1-9} ; $R^{a''}$ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} ; $R^{b''}$ se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-9} , cicloalquil
40 C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfoniloxi C_{1-10} y halógeno y
45 cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; R^2 es alquilo C_{1-6} ; y R^3 es un piridin-3-ilo 2,4-disustituido, 2,6-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución se proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I mezclado con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
50

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 está eventualmente sustituido fenilo. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo di- o trisustituido. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona
55 un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un
60 fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno y R^2 es alquilo C_{1-6} .

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo di- o trisustituido y R^1 es $-CR^cR^dR^e$ y R^e es hidroxilo.
65

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R^3 es un fenilo di- o trisustituido y R^1 es $-CR^cR^dR^e$ en el que R^e es hidroxilo y R^d y R^c se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , (alcoxi C_{1-6})alquilo, cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo,

heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidroxilo y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, (alcoxi C₁₋₆)alquilo, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidroxilo y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, (alcoxi C₁₋₆)alquilo, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno, R² es alquilo C₁₋₆; y R³ es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidroxilo y R^d y R^e juntos forman un grupo cicloalquilo o heterociclilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, (alcoxi C₁₋₆)alquilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, heteroalquilidenilo C₁₋₆, representado por la fórmula de -CRR', en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C₃₋₆; ciclopropilmetilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentiletilidenilo, 2-ciclopentiletilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiraniliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacililmetilidenilo; 2-(tetrahidropiran-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentiletilidenilo, 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, 3-piridinilmetilidenilo y 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo, en donde cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀ y heteroarilo, en el que el heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentiletilidenilo, 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, 3-piridinilmetilidenilo y 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo, en donde cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀ y di-alquilamino C₁₋₁₀.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidrógeno y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidrógeno y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido

ES 2 309 368 T3

por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; R² es alquilo C₁₋₆; y R³ es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

5 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -NR^aR^b; -C(O)NR^aR^b; o -CR^cR^dR^e, en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''} y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉.

10 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -NR^aR^b; -C(O)NR^aR^b; o -CR^cR^dR^e, en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''} y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉, en el que R^a, R^b, R^{a'''} y R^{b'''} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo eventualmente sustituido y heteroarilalquilo eventualmente sustituido.

15 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -NR^aR^b; -C(O)NR^aR^b; o -CR^cR^dR^e, en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''} y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉, en el que R^a y R^b o R^{a'''} y R^{b'''}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina y imidazolina, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀ y aminocarbonilamino y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

25 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -NR^aR^b en el que R^a se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₉ y alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀; y R^b se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido.

35 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -NR^aR^b en el que R^a se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₉ y alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀; y R^b se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido; R² es alquilo C₁₋₆; y R³ es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

40 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un fenilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''}; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉; R^{a'''} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₉ y alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀; y R^{b'''} se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido.

45 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''}; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉; R^{a'''} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₉ y alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀; y R^{b'''} se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido; R² es alquilo C₁₋₆; y R³ es un fenilo 2,4-disustituido o 2,4,6-trisustituido y los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

55 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo di- o trisustituido.

60 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidroxilo.

65 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidroxilo y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

ES 2 309 368 T3

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidroxilo y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo di- o trisustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidroxilo y R^d y R^e juntos forman un grupo cicloalquilo o heterociclilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, heteroalquilidenilo C₁₋₆, representado por la fórmula de -CRR', en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C₃₋₆; ciclopropilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentilidenilo, 2-ciclopentilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiridiniliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacilmetilidenilo; 2-(tetrahidropiridin-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentilidenilo, 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, 3-piridinilmetilidenilo y 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^e se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀ y heteroarilo, en el que el heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; y R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, y halógeno; R³ es un fenilo di- o tri-sustituido cuyos sustituyentes se eligen cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno y R² es como se ha definido antes.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidrógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidrógeno y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -NR^aR^b; -C(O)NR^aR^b; o -CR^cR^dR^e, en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''}; y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -NR^aR^b; -C(O)NR^aR^b; o -CR^cR^dR^e, en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''}; y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉, en la que R^a, R^b, R^{a'''} y R^{b'''} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -NR^aR^b; -C(O)NR^aR^b; o -CR^cR^dR^e, en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''}; y R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉, R^a y R^b o R^{a'''} y R^{b'''}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina y imidazolina, en el que cada uno de dichos anillos está

eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀ y aminocarbonilamino y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -NR^aR^b en el que R^a se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₉ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo; y R^b se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es un piridinilo eventualmente sustituido y R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es -NR^{a''}R^{b''}; R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁₋₉; R^{a''} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₉ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀; y R^{b''} se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -NR^aR^b, -CR^cR^dR^e, CO₂R^a o -C(O)NR^aR^b.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -NR^aR^b, en el que R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₁₀, carboxialquilo C₁₋₁₀, acilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, di-(cicloalquil C₃₋₆)alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₆, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo C₅₋₈, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁₋₁₀, difenilalquilo C₁₋₁₀ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀; o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo, acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀, aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₁₀, aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -NR^aR^b, en el que R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₁₀, carboxialquilo C₁₋₁₀, acilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, di-(cicloalquil C₃₋₆)alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₁₀, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo C₅₋₈, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo, difenilalquilo C₁₋₁₀ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -NR^aR^b, en la que R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilalquilo, heteroarilalquilo, en la que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₆ y ciano.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -NR^aR^b, en el que R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxialquilo, aminoalquilo, acilo, acilamino, aminocarbonilo C₁₋₁₀, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀, aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₁₀, aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos

grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

5

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -NR^aR^b, en el que R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman la morfolina.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -C(O)NR^aR^b, en el que R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₁₀, carboxialquilo, acilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, di-(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₁₀, aminocarbonilalquilo, cianoalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo C₅₋₈, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁₋₁₀, difenilalquilo C₁₋₁₀ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀; o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₁₀, aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -C(O)NR^aR^b, en el que R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₁₀, carboxialquilo C₁₋₁₀, acilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, di-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₁₀, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo, heterociclilo C₅₋₈, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁₋₁₀, difenilalquilo C₁₋₁₀ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -C(O)NR^aR^b, en el que R^a y R^b se eligen con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -C(O)NR^aR^b, en el que R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₁₀, aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -C(O)NR^aR^b, en el que R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman la morfolina.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^cR^dR^e en el que R^c es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o -NR^{a'''}R^{b'''};

65

R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, di-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁₋₁₀, difenilalquilo C₁₋₁₀.

C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno; o

5

R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, heteroalquilidenilo C₁₋₆, representado por la fórmula de -CRR', en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C₃₋₆; ciclopropilmetilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentiletilidenilo, 2-ciclopentiletilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiraniliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacinilmetilidenilo; 2-(tetrahidropiran-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, di-alquilamino C₁₋₁₀ y halógeno; o

15

R^d y R^e junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo;

R^{a'''} y R^{b'''} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁₋₁₀, carboxialquilo, acilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, di-(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₁₀, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo C₅₋₈, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁₋₁₀, difenil-alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀; o

25

R^{a'''} y R^{b'''} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxi, oxo, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₁₀, aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

30

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^aR^dR^e en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''};

35

R^d y R^e son hidrógeno;

40

R^{a'''} y R^{b'''} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxi, oxo, alquilo, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₁₀, aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁₋₁₀ o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

45

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es -CR^aR^dR^e en el que R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, di-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁₋₁₀, difenil-alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀ y halógeno; y

50

R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C₁₋₆, heteroalquilidenilo C₁₋₆, representado por la fórmula de -CRR', en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C₃₋₆; ciclopropilmetilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentiletilidenilo, 2-ciclopentile-

55

tilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiraniliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacililmetilidenilo; 2-(tetrahidropiran-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y
 5 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, di-alquilamino C₁-C₁₀ y halógeno.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es
 10 -CR^cR^dR^e en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''};

R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁-C₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclicalquilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, di-(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁-C₁₀, difenil-alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada
 15 uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, dialquilamino C₁-C₁₀ y halógeno; o

R^{a'''} y R^{b'''} se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁-C₁₀, alquil C₁₋₆-tioalquilo C₁-C₁₀, carboxialquilo, acilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, di-cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁-C₁₀, aminocarbonilalquilo C₁-C₁₀, cianoalquilo C₁-C₁₀, heterociclilo C₅₋₈, heterociclicalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C₁-C₁₀, difenil-alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituidos por un grupo cicloalquilo C₃₋₆ y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos
 25 grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, dialquilamino C₁-C₁₀, hidroxialquilo, ciano, acilamino, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, alquilsulfoniloxi C₁-C₁₀ y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C₁-C₁₀.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es
 30 -CR^cR^dR^e o -C(O)NR^aR^b en el que R^c es -NR^{a'''}R^{b'''}; en el que R^{a'''} y R^{b'''} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman la morfolina; R^d y R^e son hidrógeno; y R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman la morfolina.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R² es alquilo
 35 C₁₋₆.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en la que R³ es arilo o heteroarilo, cada uno de ellos eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia
 40 entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre:

- 45 el clorhidrato del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,
- el clorhidrato del 2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol,
- el clorhidrato del 3-(3-metoxi-1-metoximetil-propenil)-7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol,
- 50 el clorhidrato de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
- el clorhidrato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
- el clorhidrato de la (2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
- 55 el clorhidrato de la etil-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina,
- la sal trifluoracetato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
- 60 la sal trifluoracetato de la furan-2-ilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
- la sal trifluoracetato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-tiofen-2-ilmetil-amina,
- el clorhidrato de la bis-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina,
- 65 la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-carboxílico,
- el clorhidrato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina,

ES 2 309 368 T3

el trifluoracetato de la [7-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico,
5 el trifluoracetato de la bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico,
el trifluoracetato de la dietilamida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico,
la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
10 el trifluoracetato de la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxílico,
el 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,
15 el clorhidrato de la [7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
el clorhidrato de la (2-metoxi-etil)-[7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
20 el clorhidrato de la ciclopropilmetil-(2-metoxi-etil)-[7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-amina,
el clorhidrato del 7-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,
el clorhidrato de la ciclopropilmetil-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
25 el trifluoracetato de la ciclopropilmetil-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina,
el clorhidrato de la [7-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
30 el trifluoracetato del 4-([2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amino)-metil-benzonitrilo,
el trifluoracetato de la bencil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
el clorhidrato del 7-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,
35 el trifluoracetato de la dimetil-{4-metil-5-[2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol-7-il]-piridin-2-il}-amina,
el trifluoracetato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-tiazol-2-ilmetil-amina,
40 el trifluoracetato de la (3,4-dimetoxi-bencil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina y
el 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-morfolin-4-ilmetil-2H-indazol.

45 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz por lo menos de un compuesto de la fórmula I o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; mezclado por lo menos con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que tiene un estado patológico que se alivia con un antagonista de receptor del CRF, que consiste en administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes empleados en esta solicitud, incluida la especificación y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación.

60 La frase “una” entidad en empleada en esta memoria se refiere a una o varias entidades; p. ej., un compuesto indica uno o varios compuestos, pero por lo menos un compuesto. Como tales, los términos “uno”, “uno o varios” y “por lo menos uno” pueden tomarse como equivalentes.

La frase “definido anteriormente” remite a la primera definición dada en la descripción detallada de la invención.

65 El término “alquilo” empleado en esta memoria significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que consta exclusivamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de uno a diez átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos alquilo incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, *n*-hexilo, etcétera. El término “alquilo inferior” indica un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

ES 2 309 368 T3

El término “alquileo” empleado en esta memoria significa un resto hidrocarburo saturado divalente, lineal o ramificado, que consta exclusivamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de uno a diez átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos alquileo incluyen pero no se limitan a metileno, etileno, propileno, 2-metiletileno, 3-metilpropileno, 2-etiletileno, pentileno, hexileno, etcétera.

El término “alcoxi” empleado en esta memoria significa un resto -OR, en el que R es un resto alquilo inferior ya definido. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen pero no se limitan a metoxi, etoxi, isopropoxi, etcétera.

El término “cicloalquilo” empleado en esta memoria significa un resto carbocíclico saturado monovalente, que contiene uno o varios anillos y que consta exclusivamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de tres a ocho átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo, etcétera.

El término “cicloalquilo sustituido” empleado en esta memoria significa el cicloalquilo ya definido, incluidos de uno a tres sustituyentes, por ejemplo hidroxí, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo y sulfonilamino. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen pero no se limitan a 3-etilciclobutilo, 4-hidroxíciclohexilo 3-clorociclopentilo, etcétera.

El término “cicloalquilalquilo” empleado en esta memoria significa un resto -R'R", en el que R' es un resto alquileo y R" es un resto cicloalquilo o cicloalquilo sustituido ya definido. Los ejemplos de restos cicloalquilalquilo incluyen pero no se limitan a ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo, etcétera.

El término “cicloalqueno” empleado en esta memoria significa un resto carbocíclico insaturado monovalente que contiene uno o varios anillos y que consta exclusivamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de uno a diez átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalqueno incluyen pero no se limitan a ciclobuten-1-ilo, ciclopenten-1-il, etcétera.

El término “cicloalqueno sustituido” empleado en esta memoria significa el cicloalqueno ya definido, incluidos de uno a tres sustituyentes, por ejemplo hidroxí, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo y sulfonilamino, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalqueno sustituido incluyen pero no se limitan a 3-etilciclobuten-1-ilo, 3-fluorciclohepten-1-ilo, etcétera.

El término “halógeno” o “halo” empleado en esta memoria significa el resto flúor, bromo, cloro o yodo y combinaciones de los mismos.

El término “haloalquilo” empleado en esta memoria significa un resto alquilo inferior ya definido, sustituido en cualquier posición por uno o varios átomos de halógeno ya definido. Los ejemplos de restos haloalquilo incluyen pero no se limitan a 1,2-difluorpropilo, 1,2-dicloropropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2,2,2-tricloroetilo, etcétera.

El término “arilo” o “aromático” empleado en esta memoria significa un resto monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático, dando por supuesto que el punto de unión del resto arilo está situado en el anillo aromático. El resto arilo está eventualmente sustituido con independencia de su aparición por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, acilo, acilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, -SO₂NR'R" (en el que R' y R" con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo), alcoxi, haloalcoxi, alcóxicarbonilo, carbamóilo, hidroxí, halo, nitro, ciano, tio, metilendioxí o etilendioxí. Más concretamente, el término arilo incluye pero no se limita a fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 3,4-metilendioxifenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, etcétera.

El términos “heteroarilo” y “heteroaromático” empleado en esta memoria significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático provisto por lo menos de uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás átomos del anillo son átomos de carbono, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en el anillo aromático. El anillo heteroarilo está eventualmente sustituido con independencia de su aparición por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, acilo, acilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, -SO₂NR'R" (en el que R' y R" con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo), alcoxi, haloalcoxi, alcóxicarbonilo, carbamóilo, hidroxí, halo, nitro, ciano, tio, metilendioxí o etilendioxí. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y 1 ó 2 heteroátomos y comprenden pero no se limitan a piridinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo y derivados de los mismos; y los restos aromáticos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en el anillo, incluidos de 1 a 3 heteroátomos y comprenden pero no se limitan a benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo y derivados de los mismos.

El término “heteroalquilo” empleado en esta memoria significa un resto alquilo ya definido en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre sí entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo está situado en un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo C_{1-3} ; y R^b y R^c con independencia entre sí se elige entre el grupo formado por hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo C_{1-3} ; cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo C_{1-3} y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-3} , amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonietilo, metilaminosulfonilpropilo, etcétera.

El término “heterociclilo” empleado en esta memoria significa un resto monocíclico o bicíclico no aromático, saturado o insaturado, de 3 a 10 átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos de anillo son heteroátomos que contienen grupos elegidos entre NR' o $S(O)_n$ (en el que R' es alquilo, heteroalquilo o hidrógeno y n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos de anillo son átomos de carbono. El resto heterociclilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo y acilo. El término heterociclilo incluye pero no se limita a tetrahidropirranilo, piperidino, tetrahidropirimidin-5-ilo, tetrahidropirimidin-1-ilo, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido de tiomorfolino, 1,1-dióxido de tiomorfolino, pirrolinilo, imidazolinilo, tetrahidroquinolin-1-ilo y tetrahidroisoquinolin-2-ilo, etcétera.

El término “arilalquilo” empleado en esta memoria significa un resto $-R'R''$ en el que R' es un resto alquileo y R'' es un resto arilo ya definido. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen pero no se limitan a 4-fluorfenilmetilo, 3,4-diclorofenilmetilo, etcétera.

El término “heteroarilalquilo” empleado en esta memoria significa un resto $-R'R''$ en el que R' es un resto alquileo y R'' es un resto heteroarilo ya definido. Los ejemplos de restos heteroarilalquilo incluyen por ejemplo pero no se limitan a 3-piridinilmetilo, 4-cloropirimidin-2-ilmetilo, 2-tiofen-2-iletilo, etcétera.

El término “heterociclilalquilo” empleado en esta memoria significa un resto $-R'R''$ en el que R' es un resto alquileo y R'' es un resto heterociclilo ya definido. Los ejemplos de restos heterociclilalquilo incluyen pero no se limitan a tetrahidropirran-2-ilmetilo, 2-piperidinilmetilo, 3-piperidinilmetilo, morfolin-1-ilpropilo, etcétera.

El término “alquilamino” empleado en esta memoria significa un resto $-NR'R''$, en el que R' es hidrógeno y R'' es un resto alquilo ya definido. El término “dialquilamino” empleado en esta memoria significa un resto $-NR'R''$, en el que R' y R'' son restos alquilo ya definidos. Los ejemplos de restos alquilamino incluyen pero no se limitan a metilamino, etilamino, ciclopropilmetilamino, diciclopropilmetilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, di(1-metiletil)amino, etcétera.

El término “acilo” significa un resto formilo de la fórmula $-C(O)H$ o un resto carbonilo de la fórmula $-C(O)R'$, en el que R' se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-18} , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi y $NR'R''$, ya definido, en el que R' y R'' son hidrógeno de alquilo o R' , R'' y átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

El término “alquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente $=CRR'$, en el que R y R' con independencia entre sí son un resto alquilo o hidrógeno, ya definido. Los ejemplos de restos alquilidenilo incluyen pero no se limitan a etilidenilo, propilidenilo, butilidenilo, etcétera.

El término “cicloalquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente $=CRR'$, en el que R y R' junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto cicloalquilo divalente, ya definido. Los ejemplos de restos cicloalquilidenilo incluyen pero no se limitan a ciclopentilidenilo, 3-fluorciclohexilidenilo, etcétera.

El término “cicloalquil-alquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente $=CRR'$, en el que R es un resto alquilo o hidrógeno y R' es un resto cicloalquilo, ya definido. Los ejemplos de restos cicloalquil-alquilidenilo incluyen pero no se limitan a ciclopropilmetilidenilo, ciclohexilmetilidenilo, 1-ciclopentilidenilo, etcétera.

El término “cicloalquilalquil-alquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente $=CRR'$, en el que R es un resto alquilo o hidrógeno y R' es un resto cicloalquilalquilo, ya definido. Los ejemplos de restos cicloalquilalquil-alquilidenilo incluyen pero no se limitan a 2-ciclopentilidenilo, 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo, etcétera.

El término “heteroalquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente $=CRR'$, en el que R es un resto heteroalquilo, un resto haloalquilo, un resto alquilo o hidrógeno y R' es un resto heteroalquilo o un resto haloalquilo, ya definidos. Los ejemplos de restos heteroalquilidenilo incluyen pero no se limitan a 3,3,3-trifluorpropilidenilo, 2-hidroxibutilidenilo, 3-aminopropilidenilo, etcétera.

ES 2 309 368 T3

- El término “heterocicilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente =CRR’, en el que R y R’ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto heterociclilo divalente, ya definido. Los ejemplos de restos heterocicilidenilo incluyen pero no se limitan a pirrolidiniden-2-ilo, tetrahidopirániden-4-ilo, piperidiniden-4-ilo, etcétera.
- 5 El término “heterocicil-alquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente =CRR’, en el que R es un resto alquilo o hidrógeno y R’ es un resto heterociclilo, ya definido. Los ejemplos de restos heterocicil-alquilidenilo incluyen pero no se limitan a 4-piperidinilmetilidenilo, 4-metil-1-piperazinilmetilidenilo, etcétera.
- 10 El término “heterocicilalquil-alquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente =CRR’, en el que R es un resto alquilo o hidrógeno y R’ es un resto heterocicilalquilo, ya definido. Los ejemplos de restos heterocicilalquil-alquilidenilo incluyen pero no se limitan a 2-(tetrahidopirán-4-il)etilidenilo, 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo, etcétera.
- 15 El término “arilalquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente =CRR’, en el que R es un resto arilo, un resto alquilo o hidrógeno y R’ es un resto arilo, ya definido. Los ejemplos de restos arilalquilidenilo incluyen pero no se limitan a 4-clorofenilmetilidenilo, 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo, etcétera.
- 20 El término “arilalquil-alquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente =CRR’, en el que R es un resto alquilo o hidrógeno y R’ es un resto arilalquilo, ya definido. Los ejemplos de restos arilalquil-alquilidenilo incluyen pero no se limitan a 2-(4-trifluorometilfenil)etilidenilo, 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo, etcétera.
- 25 El término “heteroarilalquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente =CRR’, en el que R es un resto alquilo o hidrógeno y R’ es un resto heteroarilo, ya definido.
- Los ejemplos de restos heteroarilalquilidenilo incluyen pero no se limitan a 3-piridinilmetilidenilo, 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo, etcétera.
- 30 El término “heteroarilalquil-alquilidenilo” empleado en esta memoria significa un resto divalente =CRR’, en el que R es un resto alquilo o hidrógeno y R’ es un resto heteroarilalquilo, ya definido. Los ejemplos de restos heteroarilalquil-alquilidenilo incluyen pero no se limitan a 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo, 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, etcétera.
- 35 Se contempla además que las definiciones descritas puedan adicionarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo “heteroalquilarilo”, “haloalquilheteroarilo”, “arilalquilheterociclilo”, “alquilcarbonilo”, “alco-xialquilo”, etcétera.
- El término “opcional” o “eventual” empleado en esta memoria significa que un suceso o circunstancia descrito seguidamente puede ocurrir, pero no de forma obligada, y que la descripción incluye ejemplos en los que el suceso o circunstancia ocurre y ejemplos en los que no ocurre. Por ejemplo, “enlace eventual” significa que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye enlaces simples, dobles y triples.
- 40 “Isomería” significa que existen compuestos de fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en su naturaleza o sucesión de enlaces entre sus átomos o en la disposición de los átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares superponibles se denominan “enantiómeros” o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina “centro quiral”.
- 45 “Isómero quiral” significa un compuesto que tiene un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir tanto en forma de enantiómero individual como de mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contenga cantidades iguales de las formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina “mezcla racémica”. Un compuesto que tenga más de un centro quiral tendrá 2^{n-1} pares de enantiómeros, en el que n es el número de centros quirales. Los compuestos que tienen más de un centro quiral pueden existir ya sea como diastereoisómero individual, ya sea como mezcla de diastereoisómeros, también llamada “mezcla diastereomérica”. Cuando está presente un centro quiral, el estereoisómero puede caracterizarse por su configuración absoluta (R o S) de dicho centro quiral. La configuración absoluta indica la disposición espacial de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en cuestión se catalogan con arreglo a la Regla de Secuencia de Cahn, Ingold y Prelog (ver Cahn y col., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn y col., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc. (London)* 1951, 612; Cahn y col., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J. *Chem. Educ.* 1964, 41, 116).
- 50 “Isómeros geométricos” significa diastereoisómeros que deben su existencia a la rotación impedida en torno a los dobles enlaces. Estas configuraciones se diferencian anteponiendo a sus nombres los prefijos cis o trans (*Z* o *E*), que indican que los grupos se hallan al mismo lado o en lados opuestos del doble enlace de la molécula, con arreglo a las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.
- 65

“Isómeros atropicos” significa que los isómeros deben su existencia a la rotación restringida, resultante de la presencia de grupos voluminosos que no pueden girar libremente alrededor de un enlace central.

La frase “sustancialmente puro” empleada en esta memoria significa que está presente por lo menos el 90 por ciento molar del compuesto deseado, enantiómero o estereoisómero, frente a las demás configuraciones posibles.

La frase “farmacéuticamente aceptable” empleado en esta memoria significa que es útil para fabricar una composición farmacéutica que es segura y no tóxica en general y que no es molesta desde el punto de vista biológico ni desde ningún otro, incluyendo además que es aceptable para el uso farmacéutico humano y también para el veterinario.

La frase “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto empleado en esta memoria significa sales que son farmacéuticamente aceptables, ya definidas, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

(i) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etcétera; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, etcétera; o

(ii) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se sustituye por un ion metálico, p. ej. un ion de metal alcalino, un ion alcalino-térreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, etcétera. Las bases inorgánicas aceptables incluyen al hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, y a partir de sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio. Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos) definidas en la descripción, de la misma sal de adición de ácido.

El término “formas cristalinas” o “polimorfos” significa estructuras cristalinas en las que puede cristalizar un compuesto en diferentes ordenamientos de empaquetamiento cristalino, todos los cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristales tienen normalmente distintos modelos de difracción por rayos X, distintos espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidades, durezas, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabildades y solubilidades. La forma cristalina predominante dependerá del disolvente empleado en la recristalización, la velocidad de recristalización, la temperatura de almacenaje y de otros factores.

El término “solvatos” empleado en esta memoria significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de dicho disolvente. Los compuestos tienen tendencia a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente en su estado sólido cristalino, dando lugar de este modo a un solvato. Si el disolvente es agua, entonces el solvato formado será un hidrato; si el disolvente empleado es alcohol, el solvato formado será un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o varias moléculas de agua con una de las sustancias, en la que el agua retiene su estado molecular de H_2O , tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

“Sujeto” abarca tanto a mamíferos como no mamíferos. Los mamíferos incluyen a todos los miembros del grupo mamíferos, incluidos los humanos, pero sin limitarse a ellos; los primates no humanos, por ejemplo los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; etcétera. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a las aves, etcétera. El término “sujeto” no denota una edad ni un sexo determinados.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para producir un efecto de mejora de tal estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, estado patológico a tratar, la gravedad o la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del facultativo que atiende al paciente o del veterinario que trata al animal y de otros factores.

“Estado patológico” significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación. “Tratar” o “tratamiento” de un estado patológico incluye: (i) la prevención del estado patológico, es decir, procurar que no se desarrollen los síntomas clínicos del estado patológico en un sujeto expuesto o predispuesto a contraer dicho estado, pero que todavía no presenta ni desarrolla los síntomas del estado patológico; (ii) la inhibición o represión del estado pa-

tológico, es decir, la interrupción del desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos o (iii) el alivio del estado patológico, es decir, la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

“Trastornos de ánimo” o “trastornos afectivos” significa condiciones sicopatológicas en las que un trastorno profundo del ánimo constituye la manifestación principal. Estos términos abarcan la ansiedad y las neurosis afines, en especial la forma depresiva. Los ejemplos de “trastornos del ánimo” o “trastornos afectivos” incluyen pero no se limitan a la depresión, trastornos depresivos graves, episodios depresivos aislados, depresión recurrente, depresión infantil inducida por abuso, depresión puerperal, distimia, trastorno unipolar, trastorno bipolar con manifestaciones de insomnio y trastornos de comida, trastornos distímicos, doble depresión, depresión mórbida y clínica, manía y ciclotimia.

En general, la nomenclatura que se utiliza en esta solicitud se base en el programa AUTONOMTM v.4,0, un sistema computarizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática según la IUPAC.

En la especificación se emplean las abreviaturas siguientes: Ac₂O: anhídrido acético; DME: 1,2-dimetoxietano; DCE: 1,2-dicloroetano; THF: tetrahidrofurano; TEA: trietilamina; t.a.: temperatura ambiente; SiO₂: gel de sílice; EtOH: etanol; MeOH: metanol; Et₂O: éter de dietilo; EtOAc: acetato de etilo; NaNO₂: nitrito sódico; NaOAc: acetato sódico; DMSO: sulfóxido de dimetilo; pTsOH · H₂O: ácido p-toluenosulfónico monohidratado; Pd(PPh₃)₄(0): tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0), BH₃-THF: complejo de hidruro de boro-tetrahidrofurano; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBT: 1-hidroxibenzotriazol hidratado.

Ejemplos de compuestos de la presente invención

Los ejemplos y preparaciones siguientes se presentan para facilitar a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención.

Ej.	Nombre	M ⁺	p.f. (°C)
Ia	clorhidrato del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol	373 (373)	147-152
Ib	clorhidrato del 2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol	347 (347)	132-135
Ic	[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina	350 (350)	154-158
Id	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina	376 (376)	153-157
Ie	(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina	366 (366)	86-121
If	bis-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-	382 (382)	140-142

		indazol-3-il]-amina		
5	ig	clorhidrato del 3-(3-metoxi-1-metoximetil-propenil)-7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol	367 (367)	aceite
10	lh	clorhidrato de la etil-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina	352 (352)	142-146
15	li	clorhidrato de la [7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina	352 (352)	60-70
	lj	clorhidrato de la (2-metoxi-etil)-[7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propil-amina	367 (367)	
20	lk	clorhidrato de la ciclopropilmetil-(2-metoxi-etil)-[7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-amina	379 (379)	
25	ll	clorhidrato del 7-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol	364 (364)	
30	lm	ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-carboxílico	390 (390)	112,5-113,8
35	ln	clorhidrato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina	375 (375)	125,8-133,5
40	lo	sal trifluoracetato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-tiofen-2-ilmetil-amina	404 (404)	
45	lp	sal trifluoracetato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina	362 (362)	
	lq	sal trifluoracetato de la furan-2-ilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina	388 (388)	
50	lr	clorhidrato de la ciclopropilmetil-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propil-amina	387 (387)	137,0-139,0
55	ls	ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico	416 (416)	
60	lt	trifluoracetato de la ciclopropilmetil-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina	402 (402)	
65	lu	clorhidrato de la [7-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-2H-	368 (368)	62-64,3

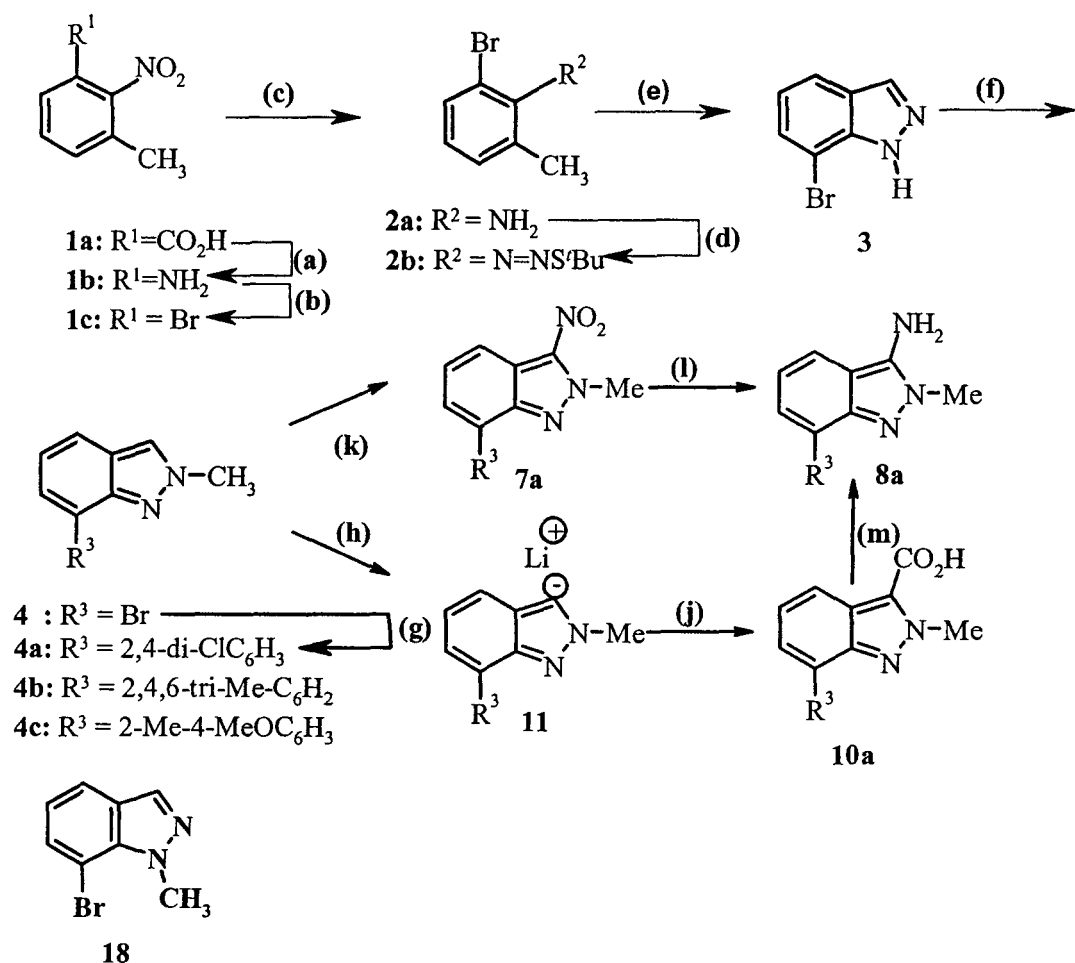
indazol-3-il]-dipropil-amina

Iv	trifluoracetato del 4-([2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amino)-metil-benzonitrilo	423 (423)	
Iw	trifluoracetato de la bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico	436 (436)	
Ix	trifluoracetato de la [7-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina	353 (353)	
Iy	trifluoracetato de la bencil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina	398 (398)	
Iz	clorhidrato del 7-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol	350 (350)	84,7-89,4
Iaa	trifluoracetato de la dimetil-{4-metil-5-[2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol-7-il]-piridin-2-il}-amina	363	
Iab	trifluoracetato de la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxílico	430 (430)	
Iac	trifluoracetato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-tiazol-2-ilmetil-amina	(405)	
Iad	trifluoracetato de la dietilamida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico	376 (376)	
Iae	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona	390 (390)	197,0-200,8
Iaf	trifluoracetato de la (3,4-dimetoxi-bencil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina	(458)	
Iag	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-morfolin-4-ilmetil-2H-indazol	376 (376)	152,3-154,8
M+	observado (previsto)		

Obtención de compuestos

Los compuestos de las fórmulas I y II descritas en esta memoria pueden obtenerse por métodos sintéticos estándar. En especial, determinados compuestos de las fórmulas I y II pueden obtenerse empleando el producto intermedio 7-bromoindazol (3), cuya obtención se ilustra en el esquema 1. La desprotonación de 3 y la N-alkilación del anión tautómero con sulfato de dimetilo proporcionan una mezcla separable de 2-metil-7-bromoindazol (4) y 1-metil-7-bromoindazol (18). El sustituyente R³ (del arilo o heteroarilo eventualmente sustituido) puede introducirse por procedimientos estándar de adición, que el experto conoce perfectamente. Los 7-aril- (o heteroaril-)indazoles, p. ej., 4, se transforman fácilmente en compuestos de la presente invención, tal como se ilustra en los esquemas 1-3.

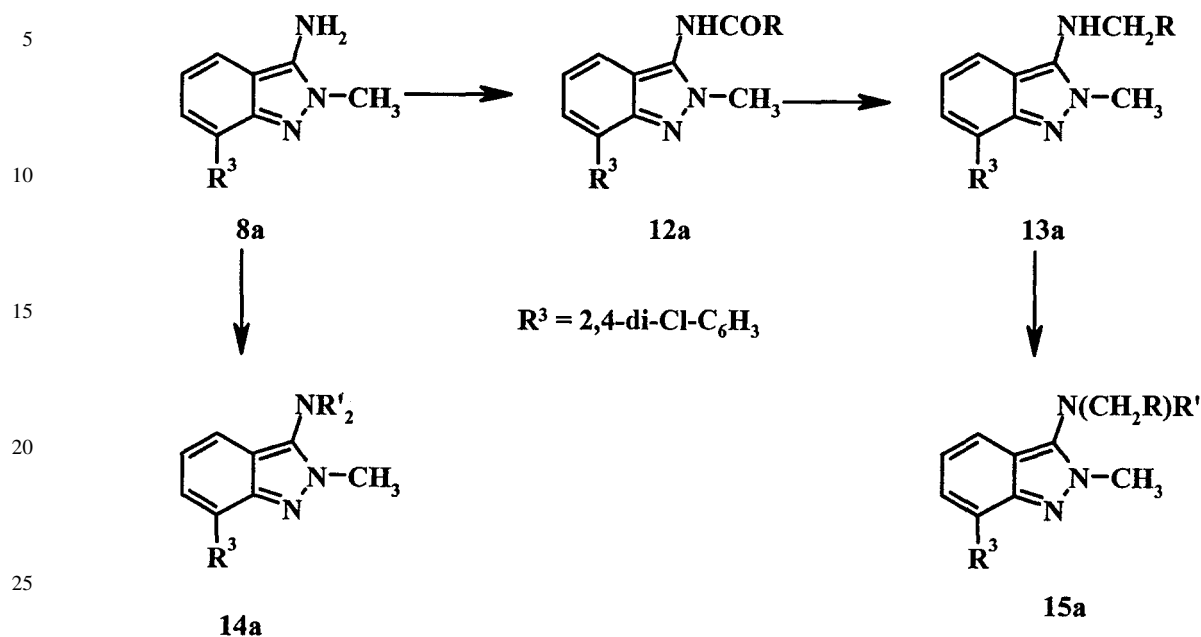
Esquema 1



(a) NaN_3 , H_2SO_4 (67%); (b) $t\text{-BuONO}$, CuBr_2 , CH_3CN , 60°C (57%); (c) telurio, NaBH_4 , EtOH ;
 (d) (i) NaNO_2 , HCl , H_2O (ii) NaOAc , $t\text{-BuSH}$, EtOH ; (e) $t\text{-BuO}^- \text{K}^+$, DMSO , RT (98%); (f)
 $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$, NaOH , H_2O ; (g) $\text{Pd(PPh}_3)_4(0)$, Na_2CO_3 , DME , H_2O , ácido
 2,4-diclorobencenborónico, reflujo (40%); (h) $n\text{-BuLi}$, THF , -78° ; (j) CO_2 ; (k) HNO_3 , Ac_2O ; (l)
 H_2 , 10% Pd/C , MeOH ; (m) (i) $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$, TEA , $t\text{-Bu-OH}$; (ii) TFA , CH_2Cl_2

La nitración de 4a produce una mezcla de nitroindazoles regioisómeros, de la es relativamente fácil aislar el 3-nitroindazol 7a. En condiciones estándar puede reducirse el sustituyente nitro a la amina correspondiente 8a. Una vía alternativa para llegar a 8a implica tratar el 4a con *n*-butil-litio para obtener el heterociclo 11 litiado en posición 3, que se trata con dióxido de carbono para obtener el ácido carboxílico 10a. La amina puede obtenerse a partir del ácido carboxílico 10a aplicando el reordenamiento de Curtius o una variante del mismo (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., J. Wiley & Sons, Nueva York, 1991; pp. 1090-1095).

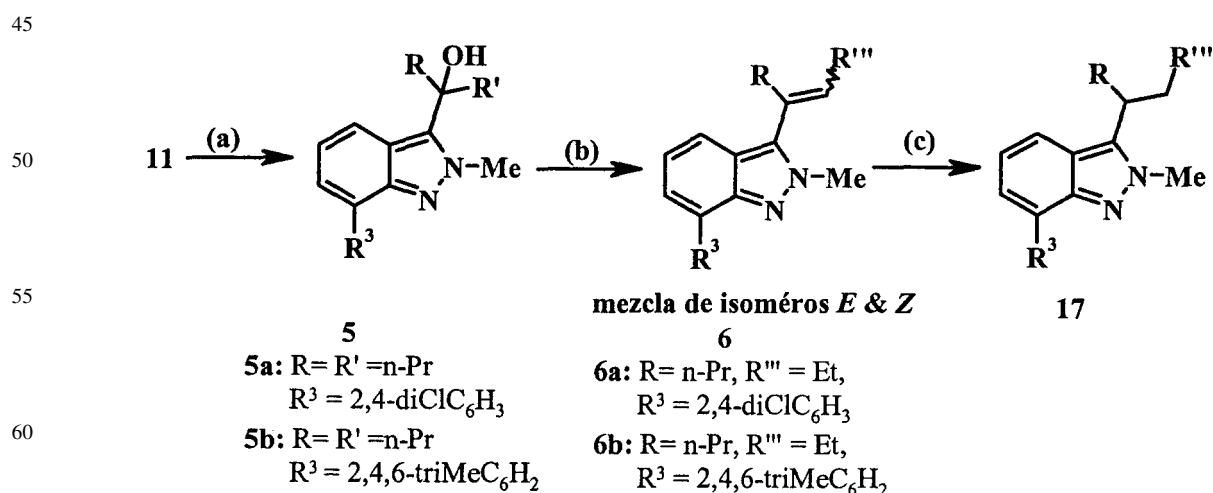
Esquema 2



30 La conversión de la amina 8a en la amida 12a puede realizarse mediante un gran número de métodos, que el experto ya conoce (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., J. Wiley & Sons, Nueva York, 1991, pp. 417-424). La reducción de la amida con el complejo de borano-THF o otros reductores (ver J. March, *supra*, pp. 445-446) proporciona la amina secundaria 13a que puede transformarse posteriormente en la amina terciaria 15a mediante aminación reductora o mediante una segunda secuencia de acilación y reducción. Como alternativa se pueden obtener las aminas terciarias 14a directamente a partir de 8a por aminación reductora (esquema 2). El proceso por etapas permite obtener las aminas terciarias con diferentes sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno.

40 El heterociclo litiado 11 (esquema 3) puede tratarse con compuestos carbonilo para obtener carbinolos 5 que, a su vez, pueden deshidratarse para dar olefinas 6 ya descritas. La deshidratación produce una mezcla de isómeros geométricos. La presente invención incluye tanto a los isómeros *E* y *Z* puros como a las mezclas de ambos. Eventualmente pueden convertirse las olefinas en los correspondientes alcanos 17.

Esquema 3



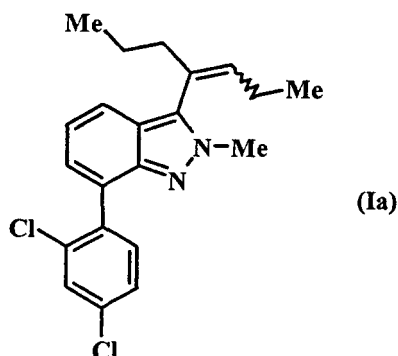
(a) RC(=O)R'; (b) p-TsOH, PhCH₃; (c) H₂, Pd/C

ES 2 309 368 T3

Algunos compuestos de los esquemas 1-3 se representan con sustituyentes concretos R¹, R² y R³; sin embargo, el experto en la materia se dará cuenta en seguida de que estas reacciones son aplicables también a otros compuestos contemplados en esta invención. Las secuencias de reacción de los ejemplos siguientes tienen carácter meramente ejemplar y no deben tomarse como limitantes.

Ejemplo 1

Clorhidrato del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol (Ia)



Etapa 1

3-bromo-2-nitrotolueno (esquema 1; 1c)

Se calienta a 65°C en atmósfera de N₂ una mezcla de bromuro de cobre(II) (3,52 g, 15,7 mmoles) en 20 ml acetronitrilo seco. Se añade de una vez nitrito de *t*-butilo (2,35 ml, 2,03 g, 19,7 mmoles). A la solución anterior se le añade una solución de 3-metil-2-nitroanilina (1b; 2,00 g, 13,1 mmoles; *J. Org Chem.* **1976** 41(21), 3357) en 15 ml de acetronitrilo a una velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a un reflujo suave durante 15 min más. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a. y se reparte entre una solución 6N de HCl (150 ml) y éter (150 ml). Se separa la solución etérea y se lava con salmuera, después se seca con MgSO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose 2,76 g de material en bruto, que se somete a cromatografía flash a través de SiO₂ y se eluye con acetona al 10% en hexano, obteniéndose 1,62 g (57%) de 1c en forma de líquido de color verde amarillento pálido.

Etapa 2

2-bromo-6-metilanilina (2a)

Se calienta a reflujo en atmósfera de N₂ durante 1 h una mezcla de telurio (21,6 g, 169,4 mmoles) y NaBH₄ (15,0 g, 396 mmoles) en 575 ml de EtOH absoluto, después se deja enfriar a t.a. Se añade de una vez una solución de 3-bromo-2-nitrotolueno (1c; 7,32 g, 33,8 mmoles) en 25 ml de EtOH y se mantiene la mezcla en agitación a temp. ambiente durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de CELITE® y se concentra el líquido filtrado por evaporación a presión reducida. Se recoge el residuo en Et₂O (unos 200 ml), se lava con salmuera y después se seca con MgSO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose 2,66 g (42%) de 2a en forma de líquido oscuro.

Etapa 3

*Sulfuro de (2-bromo-6-metilfenilazo)-*t*-butilo (2b)*

En un baño de aceite se calientan la 2-bromo-6-metilanilina (2a; 1,18 g, 6,34 mmoles) y 3,4 ml de HCl 6N a 60°C durante 30 min, después se enfría a 0°C. Se añade por goteo una solución de NaNO₂ (481 mg, 6,97 mmoles) en 1,5 ml de H₂O y después se agita en frío durante una hora más. Se tampona la mezcla reaccionante a un pH entre 4 y 5 con una solución saturada de NaOAc, después se vierte de una vez sobre una solución de *t*-butil-mercaptano (0,80 ml, 629 mg, 6,97 mmoles) en 14 ml de EtOH, enfriada con hielo. Durante una noche se deja que la mezcla vuelva a t.a. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Se vuelve a extraer la fase acuosa con EtOAc (50 ml). Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan con salmuera y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose 1,46 g (80%) de 2b.

ES 2 309 368 T3

Etapla 4

7-bromoindazol (3)

5 En atmósfera de Ar se añade por goteo una solución de sulfuro de (2-bromo-6-metilfenilazo)-*t*-butilo (2b; 880 mg, 3,06 mmoles) en 10 ml de DMSO seco a una solución de *t*-butóxido potásico (3,44 g, 30,6 mmoles) en 25 ml de DMSO seco. Se agita la mezcla reaccionante a temp. ambiente durante 2 h, después se vierte sobre 150 g de hielo y 150 ml de una solución 2 N de HCl. Se extrae la mezcla con éter (2 x 150 ml). Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con salmuera y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose 581 mg (96%) de 3 en forma de sólido
10 beige.

Etapla 5

7-bromo-2-metilindazol (4)

En atmósfera de N₂ y sobre un baño de aceite se calienta una mezcla de 7-bromoindazol (3; 576 mg, 2,92 mmoles) y NaOH (510 mg, 12,7 mmoles) en 15 ml de H₂O hasta que se disuelven los sólidos, después se enfría la solución resultante a 65°C. Se añade sulfato de dimetilo (0,78 ml, 1,03 g, 8,18 mmoles) y se agita la mezcla a 65°C durante
20 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a. y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos de CH₂Cl₂, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose 775 mg de una mezcla de 1-metil- y 2-metil-7-bromoindazol, que se separa por cromatografía flash a través de SiO₂ empleando como eluyente EtOAc:hexano (1:2). De este modo se obtienen 251 mg (45%) de 7-bromo-2-metilindazol (4).

25

Etapla 6

7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol (4a)

30 Se agitan en atmósfera de Ar durante 30 min el 7-bromo-2-metilindazol (4; 251 mg, 1,19 mmoles) y el Pd(PPh₃)₄ (0) (42 mg, 0,035 mmoles) en 5,5 ml de DME. Se añade el ácido 2,4-diclorobencenoborónico (454 mg, 2,38 mmoles) e inmediatamente después 5,25 ml de una solución 2 M de Na₂CO₃. Se calienta la mezcla a un reflujo suave durante 2 h, después se enfría a t.a. y se diluye con EtOAc (50 ml). A continuación se lava la mezcla con salmuera y se seca con MgSO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite oscuro que se somete a cromatografía flash a través de SiO₂
35 y se eluye con EtOAc:hexano (1:2), obteniéndose 296 mg (90%) de 4a en forma de líquido viscoso incoloro.

Etapla 7

4-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-heptan-4-ol (5a)

En atmósfera de N₂ se disuelve el indazol 4a (292 mg, 1,05 mmoles) en 5 ml de THF seco y se enfría a -78°C. Se añade por goteo con jeringuilla el *n*-BuLi (0,51 ml de una solución 2,5 M en hexano, 1,26 mmoles), después se agita a -78°C durante 45 min. Se añade por goteo heptanona (0,22 ml, 180 mg, 1,58 mmoles) y se deja calentar la mezcla
45 reaccionante a t.a. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (50 ml), se lava sucesivamente con una solución con una solución al 50% saturada de NH₄Cl y con salmuera, después se seca con MgSO₄. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose un material en bruto que se somete a cromatografía flash a través de SiO₂ y se eluye con EtOAc:hexano (1:3), obteniéndose 152 mg (37%) de 5a.

50

Etapla 8

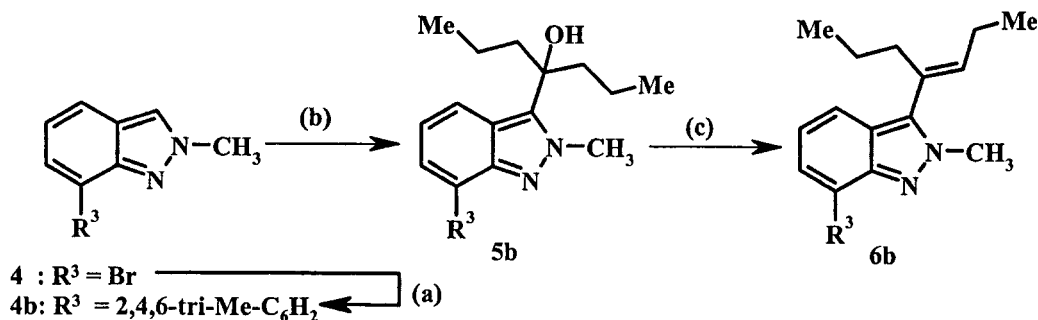
Clorhidrato del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol (Ia; esquema 3, 6a)

55 En atmósfera de N₂ se mezclan el indazol 5a (220 mg, 0,56 mmoles) y el pTsOH.H₂O (27 mg, 0,14 mmoles) en 8 ml de PhMe seco y se calienta a reflujo durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a., se diluye con EtOAc (25 ml), se lava sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera, después se seca con MgSO₄. Se concentra por evaporación, obteniéndose 215 mg de producto en bruto que se somete a cromatografía flash a través de SiO₂ y se eluye con EtOAc:hexano (1:4), obteniéndose 195 mg (93%) de la base libre de Ia en forma de aceite viscoso. Se disuelve el aceite en Et₂O (2 ml) y se trata con 1,0 ml de una solución 1,0 M de HCl en Et₂O, obteniéndose
60 el compuesto Ia en forma de sólido blanco (150 mg; 65%)

65

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol (Ib)



(a) Pd(PPh₃)₄(0), Na₂CO₃, DME, H₂O, ácido 2,4,6-trimetilfenilborónico (53%); (b) (i) n-BuLi, THF, -78°; (ii) 4-heptanona (40%); (c) p-TsOH·H₂O, PhMe, reflujo (98%)

Etapa 1

2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol (4b)

En atmósfera de argón se agita el 7-bromo-2-metil-2H-indazol (4; 0,35 g, 1,66 mmoles) y el Pd(PPh₃)₄(0) (58 mg, 0,05 mmoles) en 6 ml de DME durante 30 min. Se añade el ácido 2,4,6-trimetilbencenoborónico (0,54 g, 3,3 mmoles), inmediatamente después se añade una solución de carbonato sódico (0,62 g, 5,8 mmoles) en 5 ml de agua. Se calienta la mezcla a un reflujo suave durante 20 h, después se enfría a t.a. y se diluye con EtOAc (75 ml). A continuación se lava la mezcla con salmuera y se seca con MgSO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye con hexano:EtOAc (9:1), obteniéndose el compuesto 4b en forma de sólido blanco mate (0,21 g, 53%).

Etapa 2

4-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-heptan-4-ol (5b; esquema 1)

Se obtiene con arreglo al procedimiento de la etapa 7 del ejemplo 1, pero sustituyendo el 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol (4b) por el 2-metil-7-(2,4-diclorofenil)-2H-indazol.

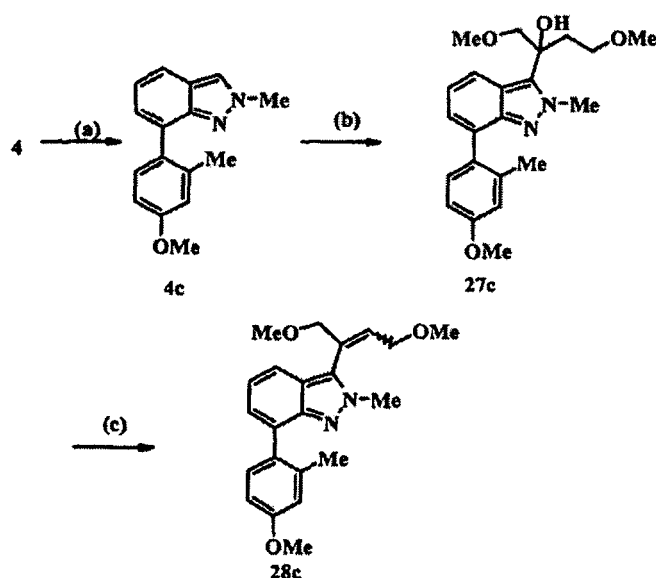
Etapa 3

Clorhidrato del 2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol (Ib o 6b del esquema 1)

Se obtiene a partir del 4-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-heptan-4-ol (5b) aplicando el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 1.

Ejemplo 3

Clorhidrato del 3-(3-metoxi-1-metoximetil-propenil)-7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol (Ig)



(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, ácido 2-metil-4-metoxibencenborónico, reflujo, (93%); (b) (i) $n\text{-BuLi}$, THF, -78° ; (ii) $\text{MeOCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, (65%); (c) $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, PhMe, reflujo.

Etapa 1

7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol (4c)

Se agitan en atmósfera de argón durante 30 min el 7-bromo-2-metil-2H-indazol (4; 1,76 g, 8,3 mmoles) y el tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,28 g, 0,25 mmoles) en 15 ml de DME. Se añade el ácido 4-metoxi-2-metilbencenoborónico (1,52 g, 9,2 mmoles), inmediatamente después se añade una solución de carbonato sódico (3,1 g, 29,1 mmoles) en 10 ml de agua. Se calienta la mezcla a un reflujo suave durante 4 h y después se enfría a t.a. y se diluye con EtOAc (150 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite, que se somete a cromatografía flash a través de SiO_2 y se eluye con hexano:EtOAc (9:1), obteniéndose el compuesto 4c (1,9 g; 91%).

Etapa 2

1,4-dimetoxi-2-[7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-butan-2-ol (27c)

En atmósfera de nitrógeno se disuelve el indazol 4c (0,29 g, 0,79 mmoles) en 5 ml de THF seco y se enfría a -78°C . Se añade por goteo con jeringuilla el $n\text{-BuLi}$ (0,4 ml de una solución 2,5 M en hexano, 1 mmol) y se agita a -78°C durante 10 minutos. Se añade por goteo a -78°C la 1,4-dimetoxi-2-butanona (0,16 g, 1,18 mmoles) y después se deja calentar la mezcla reaccionante a t.a. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (50 ml) y se lava sucesivamente con una solución saturada de cloruro amónico y con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente, obteniéndose un material en bruto que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye con hexano:EtOAc (3:1), obteniéndose el compuesto 27c en forma de aceite (0,196 g; 65%).

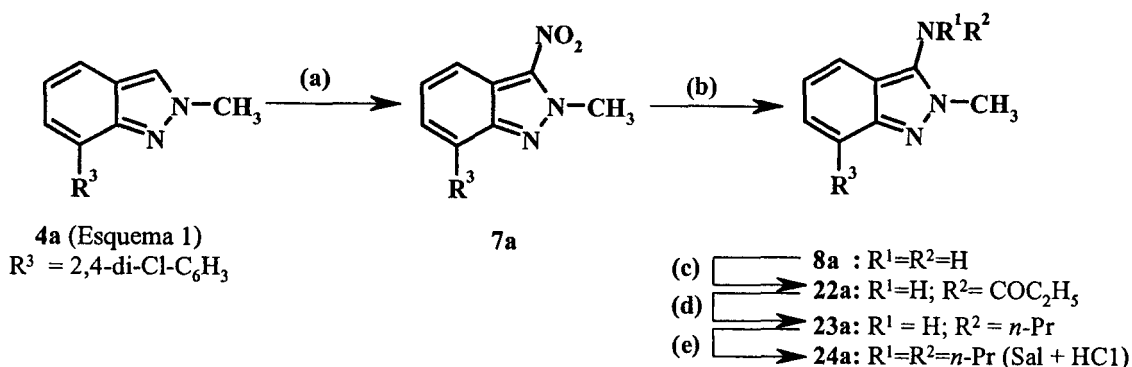
Etapa 3

Clorhidrato del 3-(3-metoxi-1-metoximetil-propenil)-7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol (28c o Ig)

En atmósfera de nitrógeno se mezclan el carbinol 27c (0,1 g, 0,26 mmoles) y el $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25 mg, 0,13 mmoles) en 3 ml de PhMe y se calienta a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a., se diluye con EtOAc (25 ml), después se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico solución y con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente, obteniéndose el producto en bruto que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye con hexano: EtOAc (4:1), obteniéndose la base libre de Ig en forma de aceite (44 mg; 46%). Se disuelve la base libre en éter (1,5 ml) y se trata con 0,15 ml de una solución 1,0 M de HCl en éter, obteniéndose un aceite viscoso Ig (25 mg).

Ejemplo 4

Clorhidrato de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina (Id)



(a) HNO₃, Ac₂O, HOAc; (b) H₂, 10% Pd/C, MeOH; (c) C₂H₅COCl, TEA, CH₂Cl₂; (d) BH₃-THF, THF, reflujo; (e) C₂H₅CHO, Na B(OAc)₃H, DCE, rt

Etapa 1

7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-nitro-2H-indazol (7a)

Se disuelve el 7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-indazol (4a esquema 1; 293 mg, 1,05 mmoles) en 3,0 ml de HOAc glacial y 0,3 ml de anhídrido acético, después se enfría en un baño de aceite. Se añade en una sola vez ácido nítrico del 90% (0,070 ml; 1,48 mmoles) y se mantiene en agitación a t.a. durante 1 h, después se calienta sobre un baño de aceite a 50°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a. y se trata con hielo (10 g). Se extrae la mezcla con éter (2 x 40 ml). Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y después se secan con MgSO₄. Se concentra por evaporación, obteniéndose una mezcla de 3 isómeros que se separan por cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc:hexano, 1:9), obteniéndose 77 mg (22%) de 7a.

Etapa 2

7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilamina (8a)

Se mezclan el nitroindazol 7a y 10 mg de Pd al 10% sobre C en 7 ml de MeOH, después se agitan en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante una noche. Se filtra el catalizador y se evapora el disolvente, obteniéndose 70 mg de 8a, que se emplea en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 3

N-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propionamida (22a)

En atmósfera de N₂ se disuelven la amina 8a (70 mg, 0,23 mmoles) y la TEA (0,037 ml, 26 mg, 0,26 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se añade cloruro de propionilo (0,022 ml, 24 mg, 0,26 mmoles) y se deja calentar a t.a. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla y se somete el residuo a cromatografía flash (acetato de etilo:hexano, 1:1), obteniéndose 68 mg (82%) de 22a.

Etapa 4

[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propil-amina (23a)

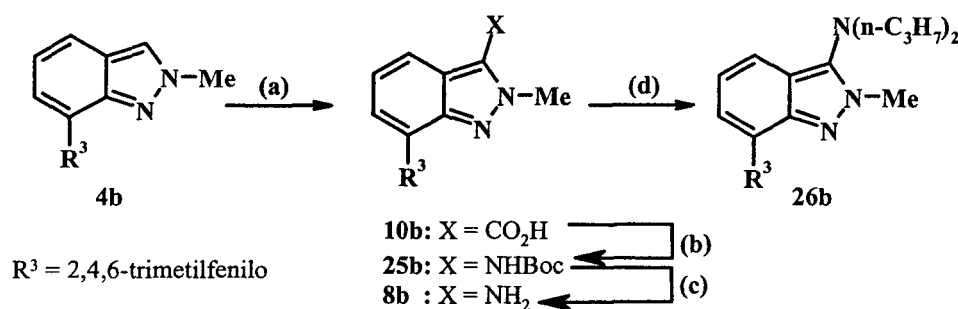
En atmósfera de N₂ se disuelve la amida 22a (68 mg, 0,19 mmoles) en 5 ml de THF seco. Se añade de una vez una solución 1M de BH₃-THF (0,40 ml, 0,40 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h, se enfría a t.a. y se le añade con precaución 1 ml de HCl 6N y se vuelve a calentar la mezcla a reflujo durante 1 h y después se enfría a t.a. Se basifica la mezcla con una solución 6N de NaOH, después se extrae con cloruro de metileno (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose 71 mg de 23a en forma de líquido viscoso, ligeramente marrón, que se utiliza sin más purificación.

Etapa 5

Clorhidrato de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina (24a o Id)

En atmósfera de nitrógeno se mezclan la amina 23a y propionaldehído (0,032 ml, 26 mg, 0,44 mmoles) en 3 ml de DCE y se mantiene en agitación a t.a. durante 10 min. Se añade de una vez el Na(OAc)₃BH (102 mg, 0,48 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con 20 ml cloruro de metileno y se lava con una solución diluida de NH₄OH. Se separa la solución de CH₂Cl₂ y se seca (Na₂SO₄). Se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía flash (EtOAc:hexano, 1:9), obteniéndose 27,4 mg de la base libre de Id en forma de líquido viscoso. Se disuelve la base libre en 1 ml de éter y se trata con 0,1 ml de HCl 2M en una solución de éter, obteniéndose 22 mg de Id en forma de sólido blanco.

Ejemplo 5

Clorhidrato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina (1c)

(a)(i) n-Bu Li, THF, (ii) CO₂, -78°C, (69%); (b) (C₆H₅O)₂P(O)N₃, Et₃N, t-BuOH (49%);
 (c) TFA, CH₂Cl₂, rt, (90%); (d) C₂H₅CHO, Na(AcO)₃BH, DCE, ta, (82%)

Etapa 1

Ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-carboxílico (10b)

En atmósfera de nitrógeno se disuelve el 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol (4b; 0,31 g, 1,2 mmoles) en 5 ml de THF seco y se enfría a -78°C. Se añade por goteo con una jeringuilla el n-BuLi (0,7 ml de una solución 2,5 M en hexano, 1,75 mmoles), se agita a -78°C durante 15 minutos. La temperatura se eleva a -40°C y se agita durante 30 minutos. Se enfría la mezcla reaccionante a -78°C y se hace borbotear gas dióxido de carbono seco a través de la mezcla reaccionante durante 5 minutos, después se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se trata la mezcla reaccionante con una solución de HCl al 10%, se extrae con EtOAc (50 ml), se lava con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se concentra por evaporación para obtener un sólido amarillo, se trata con éter, se filtra y seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (0,24 g de 10b, 69%).

Etapa 2

[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-carbamato de tert-butilo (25b)

Se mezclan el ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-carboxílico (10b; 0,64 g, 2,17 mmoles) y 3,0 ml de *t*-butanol y se les añaden 0,6 ml de TEA. A esta mezcla se le añaden 0,6 ml de difenilfosforil-azida y se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a., se diluye con EtOAc (25 ml) y se lava con una solución acuosa 1M de bisulfato sódico, una solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Se seca la solución de EtOAc con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose un material que se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc (9:1), de este modo se obtienen 0,39 g (49%) de 25b en forma de sólido blanco mate.

Etapa 3

2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilamina (8b)

A una solución de [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-carbamato de tert-butilo (25b, 0,35 g, 0,96 mmoles) en 10 ml de diclorometano se le añaden 5 ml de ácido trifluoracético a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con CH_2Cl_2 y se lava con una solución acuosa diluida de NH_4OH . Se lava la fase acuosa con más CH_2Cl_2 , después se reúnen los extractos, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el compuesto 8b en forma de sólido blanco mate (0,23 g; 90%).

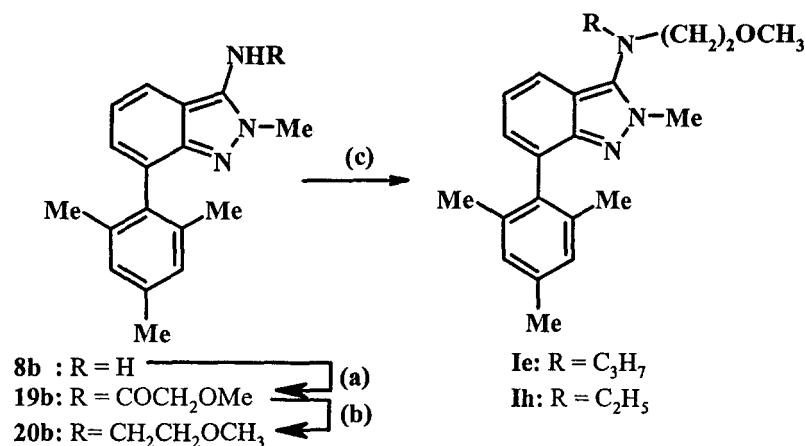
Etapa 4

Clorhidrato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina (26b o Ic)

A una solución de 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilamina (8b, 0,23 g, 0,86 mmoles) en 15 ml de DCE se le añade propionaldehído (0,2 ml, 0,16 g, 2,77 mmoles), pasados unos pocos minutos se añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,64 g, 3,02 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días, durante este tiempo se añaden 0,3 ml adicionales de propionaldehído y 0,64 g adicionales de triacetoxiborhidruro sódico. A continuación se diluye la mezcla diclorometano y se lava con una solución acuosa diluida de NH_4OH . Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, de este modo se obtiene la base libre de Ic en forma de sólido de color rosa oscuro (0,175 g, 58%). Se disuelve la base libre en 3 ml de éter y se trata con 0,5 ml de una solución 1,0 M de HCl en éter, obteniéndose Ic en forma de sólido blanco mate (142 mg).

Ejemplo 6

Obtención del clorhidrato de la (2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina (Ie) y del clorhidrato de la etil-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (Ih)



(a) $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$, Et_3N , THF (78%); (b) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF (47%);
 (c) $\text{R}'\text{CHO}$, $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$, DCE, ta, (51%)

Etapa 1

2-metoxi-N-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-acetamida (19b)

Se disuelven en atmósfera de nitrógeno la 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilamina (8b; 0,17 g, 0,64 mmoles) y la TEA (0,09 ml, 0,065 g, 0,66 mmoles) en THF seco (6 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se añade cloruro de metoxiacetilo (0,06 ml, 0,071 g, 0,66 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a t.a. y se agita durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccionante con agua fría, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose el compuesto 19b en forma de sólido ligeramente rosado (0,16 g; 78%).

Etapa 2

(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (20b)

En una atmósfera de nitrógeno se disuelve la 2-metoxi-N-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-acetamida (19b; 0,16 g, 0,47 mmoles) en 7 ml de THF seco. Se añade de una vez una solución 1M de complejo de borano-THF en THF (0,95 ml, 0,95 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas, después se enfría a t.a. Seguidamente se acidifica la mezcla reaccionante con una solución acuosa de HCl al 10% y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con 1M NaOH, agua, salmuera y se secan con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente y se somete el residuo a cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con hexano:acetona (9:1), de este modo se obtiene el compuesto 20b en forma de semisólido ligeramente amarillo (0,072 g; 47%).

Etapa 3

Clorhidrato de la (2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina (Ie)

A una solución de (2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (20b, 47 mg, 0,15 mmoles) en 4 ml de DCE se le añade el propionaldehído (0,03 ml, 0,024 g, 0,42 mmoles), a los pocos minutos se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,11 g, 0,52 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante cuatro horas, después se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa diluida de hidróxido amónico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de acetona/hexano, obteniéndose la base libre del compuesto epigrafiado en forma de aceite (28 mg; 51%). Se disuelve la base libre en 1 ml éter y se trata con 0,1 ml de una solución 1,0 M de HCl en éter, obteniéndose el compuesto Ie en forma de polvo ligeramente amarillo (20 mg).

Clorhidrato de la etil-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (Ih)

A una solución de la (2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (20b, 0,113 g, 0,35 mmoles) en cinco ml de dicloroetano se le añade acetaldehído (0,07 ml, 0,055 g, 1,25 mmoles) y, a los pocos minutos, el triacetoxiborhidruro sódico (0,26 g, 1,23 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante cuatro horas, después se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa diluida de hidróxido amónico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de acetona/hexano, obteniéndose la base libre del compuesto epigrafiado en forma de aceite (72 mg; 58%). Se disuelve la base libre en 3 ml de éter y se trata con 0,25 ml de una solución 1,0 M de HCl en éter, obteniéndose el compuesto Ih en forma de clorhidrato en polvo de color rosado (65 mg).

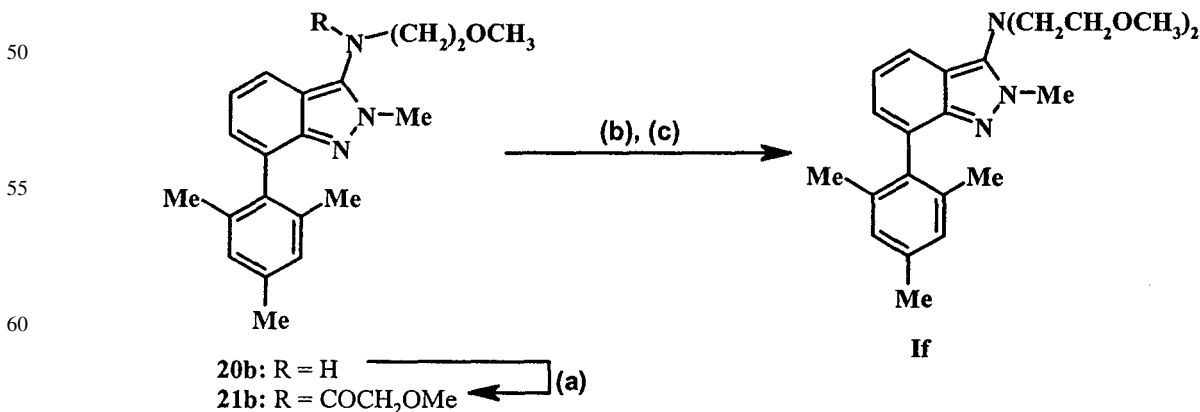
Los compuestos siguientes se obtienen por un método similar al descrito en el ejemplo 6:

la sal trifluoracetato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina (Ip)

la sal trifluoracetato de la furan-2-ilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina (Iq)

la sal trifluoracetato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-tiofen-2-ilmetil-amina (Io)

Ejemplo 7

Clorhidrato de la bis-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (If)

Etapa 1

2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-acetamida (21b)

En atmósfera de nitrógeno se disuelven la (2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (20b, 72 mg, 0,22 mmoles) y la TEA (0,033 ml, 0,024 g, 0,24 mmoles) en diclorometano (3 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se añade cloruro de metoxiacetilo (0,02 ml, 0,024 g, 0,24 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a t.a. y se agita durante dos h. Se trata la mezcla reaccionante con agua fría, se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente, obteniéndose 70 mg (80%) del compuesto 21b en forma de aceite.

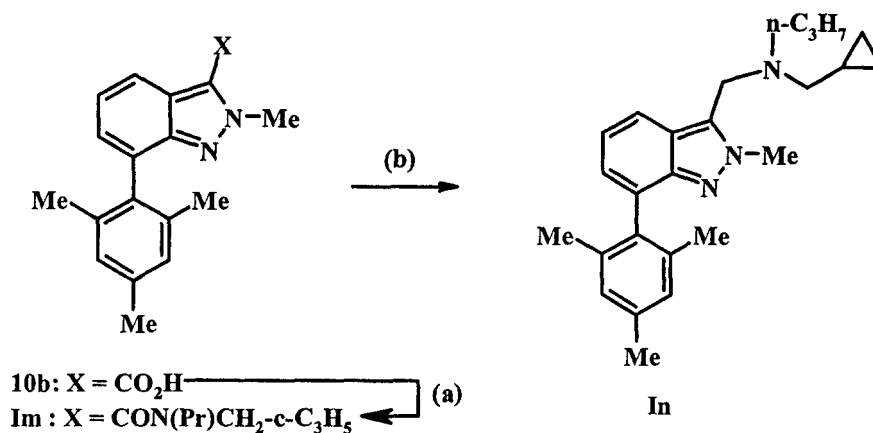
Etapa 2

Clorhidrato de la bis-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina (If)

En atmósfera de nitrógeno se disuelve la 2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-acetamida (21b, 70 mg, 0,18 mmoles) en 5 ml de THF seco. Se añade de una vez una solución 1,0 M de complejo de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (0,35 ml, 0,35 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h, después se enfría a t.a. Se acidifica la mezcla reaccionante con una solución acuosa de HCl al 10% y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se lava la fase orgánica con 1M NaOH, agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se somete el residuo a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye con hexano:acetona (9:1), obteniéndose la base libre del compuesto If en forma de aceite (46 mg, 68%). Se disuelve la base libre en 2 ml éter y se trata con 0,14 ml de una solución 1,0 M de HCl en éter, obteniéndose el compuesto If en forma de polvo blanco (25 mg).

Ejemplo 8

Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-carboxílico (Im) y clorhidrato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina (In)

*Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-carboxílico (Im)*

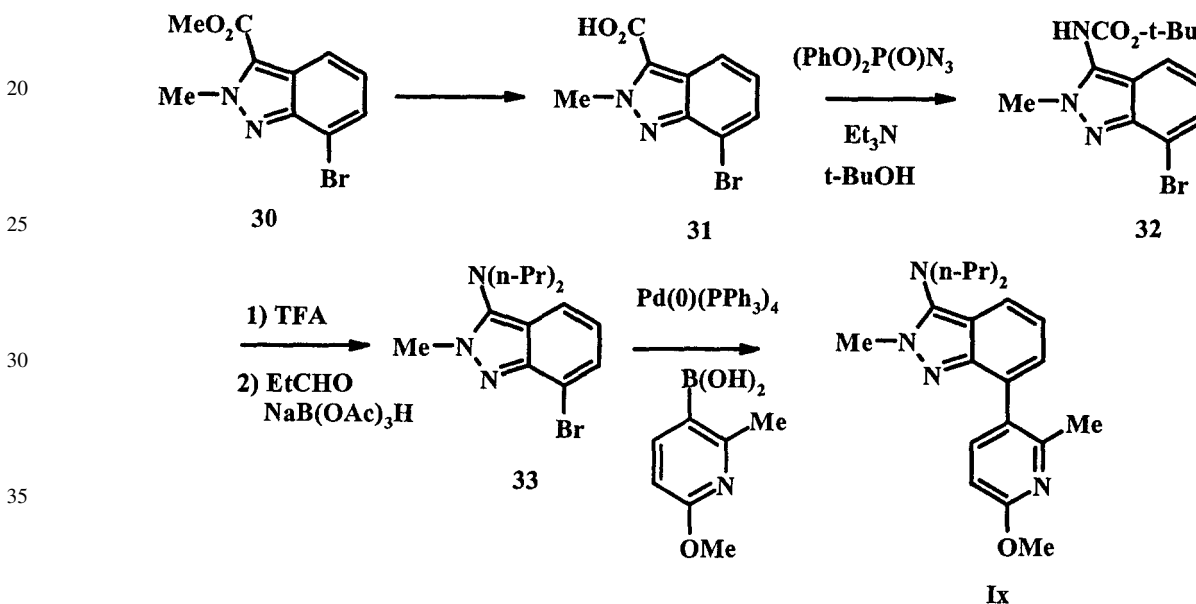
En atmósfera de N_2 se mezclan el ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetilfenil)indazol-3-carboxílico (10b; 400 mg, 1,35 mmoles), el 1-hidroxibenzotriazol hidratado (202 mg, 1,49 mmoles), la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (287 mg, 1,49 mmoles), la TEA (0,38 ml, 275 mg, 2,71 mmoles) y la N-propil-N-ciclopropilmetilamina (0,20 ml, 153 mg, 1,35 mmoles) en 16 ml CH_2Cl_2 y se agitan a t.a. durante cinco h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (50 ml), se lava sucesivamente con HCl 1N, H_2O y una solución saturada de NaHCO_3 y después se seca con MgSO_4 . Se evapora el disolvente, obteniéndose 486 mg de producto en bruto, que se somete a cromatografía flash (EtOAc:hexano, 1:3), obteniéndose 350 mg (66%) de un líquido viscoso, que cristaliza en reposo dando un sólido blanco (Im; p.f. $112,5^\circ\text{C}$ - $113,8^\circ\text{C}$).

Clorhidrato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina (In)

En atmósfera de N₂ se mezclan la (N-ciclopropilmetil-N-propil)-2-metil-7-(2,4,6-trimetilfenil) indazol-3-carboxamida (Im; 263 mg, 0,67 mmoles) y una solución 1 M de borano-THF (1,35 ml, 1,35 mmoles) en 10 ml de THF seco y se calientan a reflujo durante una noche. Se añade con precaución una solución 2N de HCl (4 ml) y se calienta a reflujo durante 20 min, después se enfría en un baño de hielo. Se basifica la mezcla con una solución 6N de NaOH, después se reparte entre EtOAc (30 ml) y salmuera (25 ml). Se separa la capa de EtOAc y se seca con MgSO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que se somete a cromatografía flash (1:3 EtOAc:hexano), obteniéndose 193 mg (76%) en forma de un líquido viscoso, que cristaliza en reposo. Se convierte la base libre en la sal clorhidrato, que es un sólido blanco mate (In; p.f. 125,8°C-133,5°C).

Ejemplo 9

Trifluoracetato de la [7-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina



Etapa 1

Se agita a 67°C durante 16,5 h una solución de 7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (30; 3,37 g, 12,5 mmoles), 60 ml de metanol, 20 ml de agua e hidróxido de litio monohidratado (1,61 g, 38,4 mmoles), después se concentra para eliminar el metanol. Se reparte el residuo entre 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Se lava la capa acuosa con 50 ml de diclorometano y se acidifica con 3 ml de una solución acuosa concentrada de HCl. Se aísla el sólido precipitado por filtración, enjuagando bien con agua y se seca con vacuo, obteniéndose 2,52 g (79%) del ácido 7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (31) en forma de sólido amarillo pálido, que se utiliza sin más purificación.

Etapa 2

Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una solución de ácido 7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (31; 2,51 g, 9,84 mmoles), 25 ml de tolueno, 25 ml de *tert*-butanol, trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles) y difenilfosforil-azida (6,4 ml, 30 mmoles), después se calienta a 100°C y se agita durante 28 h. Una vez enfriada la solución se le añaden 50 ml de acetato de etilo y se lava la solución sucesivamente con 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Por cromatografía de columna (EtOAc del 0→33% en hexanos), obteniéndose 2,80 g (87%) del (7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)-carbamato de *tert*-butilo (32) en forma de sólido amarillo pálido.

Etapa 3

A una solución de (7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)-carbamato de *tert*-butilo (32; 0,092 g, 0,28 mmoles) en 2,8 ml de diclorometano se le añaden 1,5 ml de ácido trifluoracético. Se agita la solución durante 5 h, después se trata con una solución acuosa 1 M de NaOH. Se extrae la mezcla con tres porciones de 10 ml de diclorometano. Se

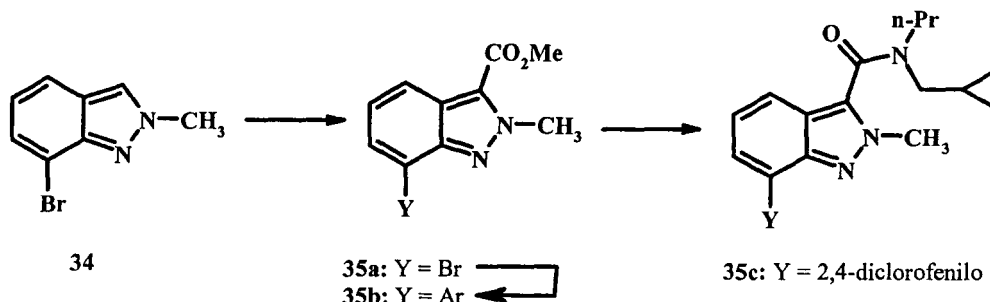
reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran, obteniéndose 0,072 g (>100%) de la 7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-ilamina en bruto. A esta 7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-ilamina en bruto se le añaden 7 ml de dicloroetano y propionaldehído (0,072 ml, 0,99 mmoles) y se agita la mezcla durante 10 min. Se añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,237 g, 1,12 mmoles) y se agita la mezcla durante 3 h. Se añade más propionaldehído (0,097 ml, 1,3 mmoles), se agita la mezcla durante 20 min, después se añade más triacetoxiborhidruro sódico (0,320 g, 1,51 mmoles) y se agita la mezcla durante 19 h. Se añade más propionaldehído (0,074 ml, 1,0 mmoles), se agita la mezcla durante 1 h, después se añade más triacetoxiborhidruro sódico (0,250 g, 1,18 mmoles) y se agita la mezcla durante 4 h. Se reparte la mezcla entre diclorometano y una solución acuosa 1 M de NaOH y se extrae la fase acuosa con tres porciones de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite marrón. Se purifica por cromatografía de columna (EtOAc de 0→10% en hexanos), obteniéndose 0,062 g (62%) de la (7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)-dipropil-amina (33).

Etapa 4

Se agita a 65°C durante 8,5 h una mezcla de (7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)-dipropil-amina (0,062 g, 0,20 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,014 g, 0,012 mmoles), ácido 4-metoxi-2-metil-3-piridil-borónico (0,040 g, 0,24 mmoles), 1 ml de *N,N*-dimetilformamida y 0,4 ml de una solución acuosa 2 M de K_3PO_4 . Se eliminan los disolventes con vacío y se purifica la mezcla en bruto por cromatografía HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto IX.

Ejemplo 10

Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico



Etapa 1

A una solución de 7-bromo-2-metil-2H-indazol (34; 1,50 g, 7,12 mmoles) en 50 ml de THE se le añade a -78°C una solución 2 M de diisopropilamida de litio (LDA) en THF/heptano/etilbenceno (4,3 ml, 8,6 mmoles). Se agita la solución a 0-5°C durante 15 min, después se vuelve a enfriar a -78°C. A esta solución se le añade de una vez cloroformiato de metilo (0,66 ml, 8,5 mmoles) y se agita la mezcla al tiempo que se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 19 h. Se trata la mezcla reaccionante con gel de sílice y se concentra. Por cromatografía de columna (EtOAc de 0→20% en hexanos) se obtiene el 7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (35a; 1,52 g; 79%; p.f. 131-132°C) en forma de sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2

Se agita a 85°C durante una noche una mezcla de 35a (0,750 g, 2,79 mmoles), ácido 2,4-diclorofenil-borónico (1,06 g, 5,57 mmoles), 10 ml de éter de dimetilo del etilenglicol, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,097 g, 0,084 mmoles) y 10 ml de una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 , después se deja enfriar. Se añade acetato de etilo (50 ml) y se lava la mezcla con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Por cromatografía de columna (EtOAc de 0→10% en hexanos) se obtiene el 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (35b; 0,582 g; 62%; p.f. 128-131°C) en forma de sólido blanco.

Etapa 3

A una solución de *N*-propilciclopropanometil-amina (0,69 ml, 4,8 mmoles) en 12 ml de benceno se le añade lentamente una solución 2M de trimetilaluminio en heptano (2,4 ml, 4,8 mmoles) y se agita la solución durante 75 min. Con una pipeta se vierte la solución sobre una solución de 35b (0,200 g, 0,597 mmoles) en 10 ml de benceno. Se

calienta la solución a 79°C, se agita durante 2 d, después se enfría a 0-5°C. Se añade lentamente una solución acuosa 2 M de NaOH (20 ml) y se extrae la mezcla con tres porciones de 20 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 40 ml de una solución saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite marrón. Por cromatografía de columna (EtOAc de 0→20% en hexanos) se obtiene la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (35c: 0,117 g; 47%) en forma de aceite.

Los compuestos se obtienen por un método similar al descrito en el ejemplo 10:

el trifluoracetato de la bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (Iw)

el trifluoracetato de la dietilamida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (Iad)

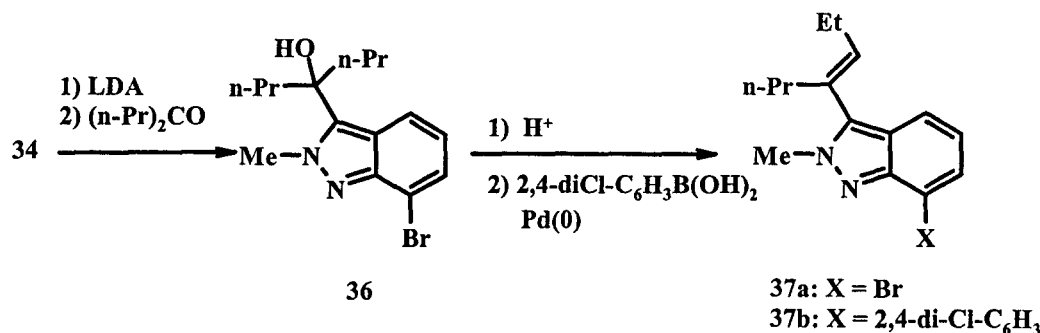
la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona (Iae)

El compuesto siguiente se obtiene también por un método similar al descrito en el ejemplo 10, pero empleando el 7-bromo-2-etilindazol en la secuencia de reacciones y se obtiene con arreglo al método descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 sustituyendo el sulfato de dietilo por el sulfato de dimetilo:

el trifluoracetato de la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxílico (Iab)

Ejemplo 11

7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol



Etapa 1

A una solución de 7-bromo-2-metil-2H-indazol (34; 1,5 g, 7,1 mmoles) en 18 ml de tetrahidrofurano (THF) a -78°C se le añade una solución 2 M de LDA en THF/heptano/ etilbenceno (5,3 ml, 11 mmoles). Se agita la solución a 0-5°C durante 10 min, después se vuelve a enfriar a -78°C. A esta solución se le añade 4-heptanona (1,49 ml, 10,6 mmoles) y se agita la solución durante una noche, dejando que se caliente lentamente a t.a. Se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml) y se extrae la mezcla con tres porciones de 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose un sólido marrón. Por cromatografía de columna (EtOAc de 0→20% en hexanos) se obtienen 1,80 g (78%) del 4-(7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)-heptan-4-ol (36).

Etapa 2

Se agita a 110°C durante 20 h una solución de 4-(7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)-heptan-4-ol (36; 1,75 g, 5,38 mmoles), 50 ml de tolueno y ácido 4-toluenosulfónico (1,23 g, 6,46 mmoles), después se deja enfriar. Se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrae la mezcla con tres porciones de 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite marrón. Por cromatografía de columna (EtOAc de 0→8% en hexanos) se obtienen 1,47 g (89%) de 7-bromo-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol (37a).

Etapa 3

Se agita a 85°C durante una noche una mezcla de 7-bromo-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2*H*-indazol (37a; 1,47 g, 4,79 mmoles), ácido 2,4-diclorofenil-borónico (1,32 g, 6,94 mmoles), 18 ml de éter de dimetilo del etilenglicol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,166 g, 0,143 mmoles) y 20 ml de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃, después se deja enfriar. Se le añade acetato de etilo (50 ml) y se lava la mezcla con dos porciones de 40 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. Se reúnen las fases acuosas y se extraen con 20 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite marrón. Por cromatografía de columna (EtOAc de 0→5% en hexanos) se obtienen 1,57 g (88%) de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2*H*-indazol (37b) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 12

15 *Composiciones farmacéuticas**Composición para administración oral*

20	Ingrediente	% p./p.
	principio activo	20,0%
25	lactosa	79,5%
	estearato magnésico	0,5%

30 Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; una cápsula equivale aproximadamente a la dosis diaria total.

Composición para administración oral

35	Ingrediente	% p./p.
	principio activo	20,0%
40	estearato magnésico	0,5%
	croscarmelosa sódica	2,0%
45	lactosa	76,5%
	PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

50 Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la formulación y se prensa en forma de tabletas (cada una contiene 20 mg de principio activo) en una máquina idónea.

55

60

65

ES 2 309 368 T3

Composición para administración oral

	Ingrediente	Cantidad
5	principio activo	1,0 g
	ácido fumárico	0,5 g
10	cloruro sódico	2,0 g
	metil-paraben	0,15 g
15	propil-paraben	0,05 g
	azúcar granulado	25,5 g
20	sorbita (solución al 70%)	12,85 g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
25	aroma	0,035 ml
	colorantes	0,5 mg
30	agua destilada	cantidad suf. hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión idónea para la administración oral.

35 *Formulación parenteral (IV)*

	Ingredientes	% p./p.
40	principio activo	0,25 g
	cloruro sódico	cantidad suf. para isotónico
45	agua para inyección, hasta	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. Se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico para hacer isotónica la solución. Se ajusta el peso de la solución añadiendo el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

50 *Formulación de supositorio*

	Ingrediente	% p./p.
55	principio activo	1,0%
60	polietilenglicol 1000	74,5%
	polietilenglicol 4000	24,5%

65 Se funden los ingredientes juntos, se mezclan en un baño de vapor y se vierten en moldes, cuyo contenido total es de 2,5 g.

ES 2 309 368 T3

Formulación tópica

	Ingredientes	gramos
5	principio activo	0,2-2
	Span 60	2
10	Tween 60	2
	aceite mineral	5
15	vaselina	10
	metil-paraben	0,15
20	propil-paraben	0,05
	BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
25	agua	cantidad suf. hasta 100

Se mezclan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación hasta 60°C. A 60°C se añade una cantidad suficiente de agua con agitación vigorosa con el fin de emulsionar los ingredientes y después se añade agua en cantidad suficiente para completar los 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal

Como formulaciones de nebulizador nasal se preparan varias suspensiones que contienen del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo. Estas formulaciones contienen eventualmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Se añade ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulizador nasal pueden suministrarse con una bomba nebulizadora que pulverice por ejemplo de 50 a 100 microlitros de la formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 13

Ensayo de estimulación intracelular de adenosina-monofosfato cíclico (cAMP)

Se cultivan células de retinoblastoma Y-79 humanas en un medio RPMI 1640 con un 15% de FBS. Se efectúan determinaciones de la acumulación de cAMP empleando un kit NEN Adenyl Cyclase FlashPlate (SMP004). Se separan las células del medio de cultivo, se lavan dos veces con PBS (150 µg, 8 min), se vuelven a suspender (2E+6 células/ml) en tampón de estimulación (suministrado junto con el kit) y después se añaden a placas flash de 96 hoyos (50.000 células por hoyo). Se incuban diversas concentraciones de compuestos a ensayar con las células durante los 20 min previos a la adición de hCRF (30 nM). El volumen total del ensayo es de 100 µl. Se termina el ensayo después de 20 min de la adición del hCRF mediante la adición del tampón de detección y de cAMP marcado con [¹²⁵I]. Pasadas 2 h a t.a. se aspiran las mezclas y se mide la radiactividad asociada con un contador Packard TopCount. La potencia de los compuestos ensayados (valores IC₅₀) en inhibir la acumulación de cAMP estimulada por el hCRF se determina mediante análisis de regresión no lineal con procedimientos iterativos de ajuste de curvas.

Ejemplo 14

Ensayo de fijación de receptores de CRF

Se cultivan células de neuroblastoma IMR-32 humano hasta una confluencia del 80% en medio MEM que contiene un 10% de FBS inactivado con calor, 1 mM de piruvato sódico y 0,1 mM de aminoácidos no esenciales. Se preparan membranas celulares con arreglo al método de Dieterich y DeSouza (1996). Se vuelven a suspender las células (5E+9) en 10 volúmenes de tampón de lavado (5 mM Tris HCl, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7,4 a t.a.), se homogeneizan con un Polytron y después se centrifugan a 45.000 rpm durante 20 min a 4°C. Se lavan los perdigones de membrana dos veces con tampón de lavado (45.000 rpm durante 20 min a 4°C) y después se vuelven a suspender (50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7,4 a t.a.). Se determina la concentración de proteína empleando reactivos Pierce y el BSA como patrón. Se almacenan partes alícuotas de 1-1,5 ml a -80°C hasta la realización del ensayo de fijación.

ES 2 309 368 T3

Se efectúa el ensayo de fijación en competición en un volumen final de 250 μ l, que contiene tampón de ensayo (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 0,2% BSA, 0,1 mM bacitracina y 100 kIU/ml de aprotinina, pH 7,2 a t.a.), 0,05 nM de CRF ovino-Tyr^o marcado con [¹²⁵I] (Du Pont, New England Nuclear), 50 μ g de proteína de membrana y compuesto a ensayar en varias concentraciones. Se determina la fijación no específica con 1 μ M hCRF. Las reacciones de fijación se terminan después de 2 h de incubación a 25°C mediante filtración a través de una placa filtrante 96-w GF/C empleando un Packard Harvester (Filtermate 196). La placa filtrante de 96 hoyos se trata previamente con polietilenimina al 0,3% y se lava previamente con un tampón de lavado (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 0,2% BSA, pH 7,2 a 4°C). Se elimina la radiactividad no fijada mediante cuatro lavados rápidos (0,8 ml/hoyo) con tampón de lavado. Se cuantifica la radiactividad mediante un contador Packard TopCount. Se analizan los datos mediante el ajuste iterativo no lineal de las curvas, con el fin de obtener los valores de IC₅₀ y las pendientes de las curvas. Los valores pKi se derivan de los valores pIC₅₀ (-log de IC₅₀).

Los compuestos de la presente invención son activos en la fijación de receptores y en los ensayos funcionales. En la tabla 2 se recogen los valores pIC₅₀ de los compuestos de ejemplos representativos del ensayo funcional CRF1:

Compuesto	hCRF1 pIC ₅₀	Compuesto	hCRF1 pIC ₅₀
Ia	7,2	Io	7,1
Ib	7,3	Ip	7,3
Ic	7,1		

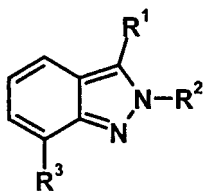
Las características presentadas en la anterior descripción o en las reivindicaciones que siguen o en las figuras que se adjuntan, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para realizar la función descrita o un método o un proceso para alcanzar el resultado descrito, si procede, pueden utilizarse, a título individual o en cualquier combinación de dichas características, para llevar a la práctica la invención en las diversas formas de la misma.

La anterior invención se ha descrito con cierto detalle mediante la ilustración y los ejemplos con el fin de darle claridad y facilitar su comprensión. Es obvio que un experto en la materia que pueden realizarse cambios y modificaciones que continúan estando dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen. Por tanto, se da por supuesto que la descripción anterior tiene un fin ilustrativo y no restrictivo. El alcance de la invención se determinará, pues, no con referencia la descripción anterior, sino con referencia a las reivindicaciones anexas, junto con todo el alcance de equivalentes contemplados por dichas reivindicaciones.

Las patentes, solicitudes y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan como referencia en su totalidad a todos los efectos en la misma extensión en que se haya citado a título individual cada patente, solicitud o publicación individual.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

en la que:

R^1 es $-NR^aR^b$, $-CR^cR^dR^e$, CO_2R^a o $-C(O)NR^aR^b$;

R^2 es alquilo C_{1-6} ;

R^3 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno;

R^a y R^b se eligen cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-6} tioalquilo C_{1-10} , carboxialquilo C_{1-10} , acilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , di-cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-10} , aminocarbonilalquilo C_{1-10} , cianoalquilo C_{1-10} , heterociclilo C_{5-8} , heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C_{1-10} , difenilalquilo C_{1-10} y alquilo C_{1-3} sustituidos por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; o

R^a y R^b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formando un anillo elegido entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi-alquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} , aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C_{1-10} , aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo;

R^c es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o $-NR^{a'''}R^{b'''}$;

R^d y R^e se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-6} -tioalquilo C_{1-10} , heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , di-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C_{1-10} , difenilalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituidos por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; o

R^c y R^d juntos forman un grupo divalente elegido entre alquilidenilo C_{1-6} , heteroalquilidenilo C_{1-6} , representado por la fórmula de $-CRR'$, en donde R es heteroalquilo, haloalquilo, alquilo o hidrógeno y R' es heteroalquilo o haloalquilo; cicloalquilidenilo C_{3-6} ; ciclopropilmetilidenilo; ciclohexilmetilidenilo; 1-ciclopentilmetilidenilo, 2-ciclopentilmetilidenilo; 1-ciclohexilpropiliden-2-ilo; pirrolidiniliden-2-ilo; tetrahidropiraniliden-4-ilo; piperidiniliden-4-ilo; 4-piperidinilmetilidenilo; 4-metil-1-piperacilmetilidenilo; 2-(tetrahidropiran-4-il)etilidenilo; 1-(piperidin-3-il)propiliden-2-ilo; 4-clorofenilmetilidenilo; 6,7-dimetoxinaft-2-ilmetilidenilo; (4-trifluorometilfenil)-etilidenilo; 1-(3,4-diclorofenil)propiliden-2-ilo; 3-piridinilmetilidenilo; 4-cloro-2-pirimidinilmetilidenilo; 2-(4-trifluorometilpirimidinil)etilidenilo y 1-(tiofen-2-il)propiliden-2-ilo, en donde cada uno de dichos grupos cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , di-alquilamino C_{1-10} y halógeno; o

R^d y R^e junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo;

$R^{a''}$ y $R^{b''}$ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} , hidroxialquilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-10} , alquil C_{1-6} -tioalquilo C_{1-10} , carboxialquilo C_{1-10} , acilo, cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , di-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-10} , aminocarbonilalquilo C_{1-10} , cianoalquilo, heterociclilo C_{5-8} , heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, fenilalquilo C_{1-10} , difenilalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituidos por un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, fenilo, arilo o heteroarilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , ciano, acilamino, alquilsulfonilo C_{1-10} , alquilsulfonilo C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} ; o

$R^{a''}$ y $R^{b''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un anillo elegido entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina, homopiperidina, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, pirazolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirrol, pirazol y imidazol, en el que cada uno de dichos anillos está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} -alquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , acilo, acilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} , aminocarbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino C_{1-10} , aminosulfonilamino y fenilo, en el que cada uno de dichos grupos fenilo está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} y halógeno y cada uno de dichos grupos amino está eventualmente monosustituido o disustituido por alquilo C_{1-10} o está contenido en un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo;

en donde

cada uno de dichos grupos arilo está elegido independientemente del grupo constituido por fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 3,4-metilendioxfenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo; cada uno de dichos grupos heteroarilo se elige independientemente del grupo constituido por piridinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 4,5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo;

cada uno de dichos grupos heteroalquilo se elige independientemente del grupo constituido por 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo y metilaminosulfonilpropilo;

cada uno de dichos grupos heterociclilo se elige independientemente del grupo constituido por tetrahidropirranilo, piperidino, tetrahidropirimidin-5-ilo, tetrahidropirimidin-1-ilo, N-metilpiperidin-3-ilo, piperacino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, pirrolinilo, imidazolinilo, tetrahidroquinolin-1-ilo y tetrahidroisoquinolin-2-ilo;

cada uno de dichos grupos arilalquilo se elige independientemente entre 4-fluorofenilmetilo y 3,4-diclorofeniletilo;

cada uno de dichos grupos heteroarilalquilo se elige independientemente, entre 3-piridinilmetilo, 4-cloropirimidin-2-ilmetilo y 2-tiofen-2-ilmetilo y

cada uno de dichos grupos heterocicilalquilo se elige independientemente del grupo constituido por tetrahidropirran-2-ilmetilo, 2-piperidinilmetilo, 3-piperidinilmetilo y morfolin-1-ilpropilo;

o sus isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde R^3 es fenilo di- o tri-sustituido.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^3 es fenilo 2,4-di-sustituido o 2,4,6-tri-sustituido.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 5, en donde R^3 es piridinilo di- o tri-sustituido.

7. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, elegido entre:

el clorhidrato del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,

ES 2 309 368 T3

el clorhidrato del 2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol,
 el clorhidrato del 3-(3-metoxi-1-metoximetil-propenil)-7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol,
 5 el clorhidrato de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
 el clorhidrato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
 el clorhidrato de la (2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
 10 el clorhidrato de la etil-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina,
 la sal trifluoracetato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
 15 la sal trifluoracetato de la furan-2-ilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
 la sal trifluoracetato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-tiofen-2-ilmetil-amina,
 el clorhidrato de la bis-(2-metoxi-etil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-amina,
 20 la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-carboxílico,
 el clorhidrato de la ciclopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina,
 25 el trifluoracetato de la [7-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
 la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico,
 el trifluoracetato de la bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico,
 30 el trifluoracetato de la dietilamida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico,
 la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
 35 el trifluoracetato de la ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxílico,
 co,
 el 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,
 40 el clorhidrato de la [7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
 el clorhidrato de la (2-metoxi-etil)-[7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
 el clorhidrato de la ciclopropilmetil-(2-metoxi-etil)-[7-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-amina,
 45 el clorhidrato del 7-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-3-(1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,
 el clorhidrato de la ciclopropilmetil-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
 50 el trifluoracetato de la ciclopropilmetil-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-propil-amina,
 el clorhidrato de la [7-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-dipropil-amina,
 el trifluoracetato del 4-([2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amino)-metil-benzonitrilo,
 55 el trifluoracetato de la bencil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina,
 el clorhidrato del 7-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol,
 60 el trifluoracetato de la dimetil-{4-metil-5-[2-metil-3-((E)-1-propil-but-1-enil)-2H-indazol-7-il]-piridin-2-il}-amina,
 el trifluoracetato de la [2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-tiazol-2-ilmetil-amina,
 el trifluoracetato de la (3,4-dimetoxi-bencil)-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-2H-indazol-3-il]-propil-amina y
 65 el 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-morfolin-4-ilmetil-2H-indazol.

ES 2 309 368 T3

8. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en mezcla con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 9. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo constituido por fobias, enfermedades relacionadas con el estrés, trastornos de ánimo, trastornos de comida, trastorno de ansiedad generalizada, disfunciones gastrointestinales inducidas por el estrés, enfermedades neurodegenerativas y trastornos neuropsiquiátricos.

10 10. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un estado patológico que se alivia mediante el tratamiento con un antagonista de receptor del CRF.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65