



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 636**

51 Int. Cl.:
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07C 275/26 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04723448 .9**
96 Fecha de presentación : **25.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1610779**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **Derivados amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico como inhibidores de la fosfolipasa.**

30 Prioridad: **31.03.2003 US 459362 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2009

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Eacho, Patrick, Irving;**
Foxworthy-Mason, Patricia, Sue;
Lin, Ho-Shen;
Lopez, Jose, Eduardo;
Mosior, Marian, Kazimierz y
Richett, Michael, Enrico

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 330 636 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 amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico como inhibidores de la fosfolipasa.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos derivados del ácido dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico nuevos útiles para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mediadas por las fosfolipasas, incluidas la lipasa hepática y la lipasa endotelial.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La lipasa hepática desempeña una función importante en el metabolismo de los lípidos. La lipasa hepática es una glicoproteína que funciona como un ligando o como una enzima de aproximadamente 65 Kda, que se ha mostrado que cataliza la hidrólisis de los lípidos, incluidos los triglicéridos, los diglicéridos y los fosfolípidos en las lipoproteínas naturales. También se ha mostrado que facilita la captación selectiva del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y la eliminación de las partículas restantes por el hígado (Jonathan C. Cohen, y col. *Biochemistry* 1992, 31: 8544-8551 y Neve y col. *Biochemistry J.* 1998, 330:741-706).

20 Otros estudios que muestran la relación inversa del HDL y la actividad de la lipasa hepática incluyen por ejemplo, Haffner S. M. y col., "Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy", *Metabolism* 1983; 32: 413-420; Applebauril-Bowden D., y col., "The Dyslipoproteinemia of Anabolic steroid therapy: increase in hepatic triglyceride lipase precedes the decrease in high density lipoprotein-2 cholesterol," *Metabolism* 1987; 36: 949-952; y Kantor M. A. y col., "Androgens reduce HDL-2 cholesterol and increase hepatic triglyceride lipase activity", *Med. Sci. Sport exercise* 1985; 17: 462-465.

25 La relación inversa entre la actividad de la lipasa hepática y el nivel de colesterol HDL, en particular el colesterol HDL de tipo 2, puede usarse como ventaja para regular de manera ascendente el nivel de colesterol HDL - el colesterol bueno.

30 La lipasa endotelial (LE) es un miembro descubierto recientemente de la familia de genes de lipasa. Al igual que la lipasa hepática, se ha implicado a la lipasa endotelial en la hidrólisis de fosfolípidos de HDL y en la reducción del colesterol HDL *in vivo*. En experimentos usando ratones knockout para la lipasa hepática la infusión de un anticuerpo poligonal inhibidor para la lipasa endotelial dio como resultado un marcado aumento en los niveles de colesterol HDL (Rader, D. J., y col. *Journal of Clinical Investigation* (2003), 111 (3) 357-362.

35 Chan, y col., *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* (2003), 100(5), 2748-2753, han informado también la relación inversa entre la lipasa endotelial y el colesterol HDL.

40 El documento WO 00/7590 da a conocer inhibidores de sPLA2 indol para inhibir la liberación de ácidos grasos mediada por sPLA2 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como el choque séptico.

El documento JP 11044927 da a conocer compuestos útiles en un material de registro que desarrolla calor.

45 El documento US 4.340.662 da a conocer compuestos útiles como agentes enmascarados reductores mejorados para composiciones de imágenes.

Stadlbauer, *Science of Synthesis* (2002), 12, pág. 227-324 es una recopilación de procedimientos para la preparación de 1*H*- y 2*H*-indazoles.

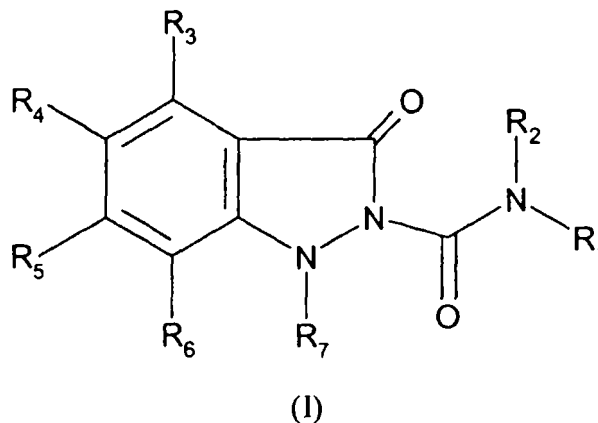
50 Dada la información precedente, es deseable descubrir y desarrollar compuestos que aumenten los niveles HDL por medio de procedimientos que pueden incluir la inhibición de la actividad de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial para tratar, prevenir y/o aliviar los efectos de las enfermedades mediadas por la lipasa hepática y/o la lipasa endotelial. Hay pocos agentes terapéuticamente deseables disponibles para llevar a cabo la tarea de aumentar los niveles de HDL, de allí la necesidad y la utilidad de la presente invención.

60

65

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I



en la que;

R₁ se selecciona de alquilo C₅-C₁₃, haloalquilo C₁-C₁₂, alqueno C₄-C₁₂, alquino C₄-C₁₂, alquil C₁-C₅ cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₅ heterocíclico, bencilo y arilo, en las que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, -(CH₂)_mCOO-alquilo C₁-C₅, -(CH₂)_mNR^aR^b y alquil C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈; en las que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ y alquil C₁-C₅ cicloalquilo C₃-C₈;

R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alquil C₂-C₁₂ arilo, alquil C₁-C₁₂ ciclohexilo, alquil C₁-C₁₂ ciclopentilo, alquil C₁-C₁₂ heterocíclico, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCO alquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mCOO alquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mCOO alquil (C₁-C₁₀) arilo, alquilamino C₁-C₁₀, halo, -(CH₂)_mCONR^aR^b, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, -(CH₂)_mCOO alquilo C₁-C₅, y alquil C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, alquil C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ ciclohexilo, alquil C₁-C₆ ciclopentilo, alquil C₁-C₆ heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea: fenilamida del ácido 4,6-dicloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico; 2-butilamida-4-octilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2,4-dicarboxílico; ácido 2-octilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico; dodecilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico; octilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico; o fenilamida del ácido 3-oxo-1-fenil-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico; y con la otra condición de que cuando R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno hidrógeno, R₁ no sea fenilo, un grupo alquilo que tenga hasta siete carbonos o un grupo alquilfenilo en el que el grupo alquilo tenga hasta siete carbonos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

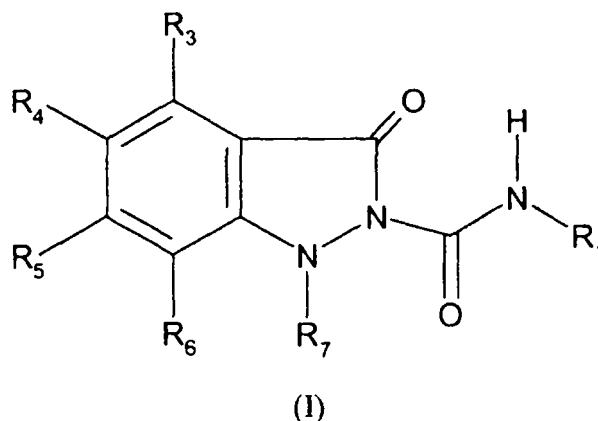
La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la lipasa hepática y/o por la lipasa endotelial.

La presente invención proporciona un uso de un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico según la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero para aliviar los efectos patológicos del HDL bajo.

La presente invención también proporciona un compuesto según la reivindicación 9 para uso como un medicamento.

ES 2 330 636 T3

La presente invención proporciona además un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico de la fórmula (I)



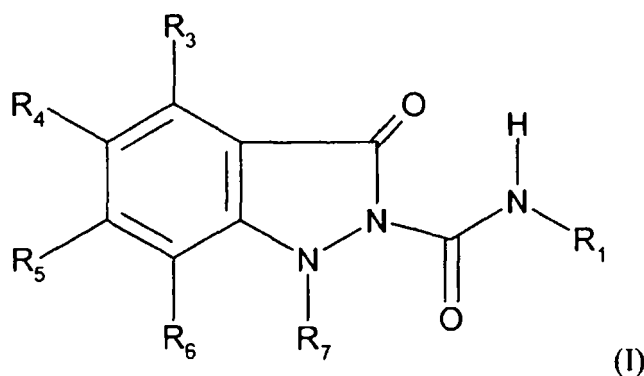
20 en la que;

25 R_1 se selecciona de alquilo C_5-C_{13} , haloalquilo C_1-C_{12} , alqueno C_4-C_{12} , alquino C_4-C_{12} , alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_5 heterocíclico, bencilo y arilo, en las que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo C_1-C_5 , $-(CH_2)_mNR^aR^b$, y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 y alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 ;

30 R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alquil C_2-C_{12} arilo, alquil C_1-C_{12} ciclohexilo, alquil C_1-C_{12} ciclopentilo, alquil C_1-C_{12} heterocíclico, $-(CH_2)_mCOOH$, $-(CH_2)_mCO$ alquilo (C_1-C_{10}) , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo (C_1-C_{10}) , $-(CH_2)_mCOO$ alquil (C_1-C_{10}) arilo, alquilamino C_1-C_{10} , halo, $-(CH_2)_mCONR^aR^b$, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo C_1-C_5 y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

40 R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , alquil C_1-C_6 arilo, alquil C_1-C_6 ciclohexilo, alquil C_1-C_6 ciclopentilo, alquil C_1-C_6 heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

La presente invención también se refiere a un uso de un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico de la fórmula (I)



60 en la que;

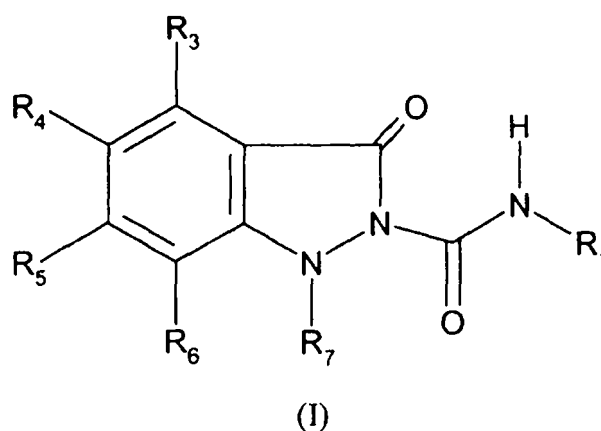
65 R_1 se selecciona de alquilo C_5-C_{13} , haloalquilo C_1-C_{12} , alqueno C_4-C_{12} , alquino C_4-C_{12} , alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_5 heterocíclico, bencilo y arilo, en las que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo C_1-C_5 , $-(CH_2)_mNR^aR^b$, y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 y alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 ;

ES 2 330 636 T3

R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alquil C₂-C₁₂ arilo, alquil C₁-C₁₂ ciclohexilo, alquil C₁-C₁₂ ciclopentilo, alquil C₁-C₁₂ heterocíclico, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCO alquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mCOO alquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mCOO alquil (C₁-C₁₀) arilo, alquilamino C₁-C₁₀, halo, -(CH₂)_mCONR^aR^b, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, -(CH₂)_mCOO alquilo C₁-C₅, y alquil C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, alquil C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ ciclohexilo, alquil C₁-C₆ ciclopentilo, alquil C₁-C₆ heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero para aliviar los efectos patológicos del HDL bajo.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico de la fórmula (I)



en la que;

R₁ se selecciona de alquilo C₅-C₁₃, haloalquilo C₁-C₁₂, alqueno C₄-C₁₂, alquino C₄-C₁₂, alquil C₁-C₅ cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₅ heterocíclico, bencilo y arilo, en los que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, -(CH₂)_mCOO alquilo C₁-C₅, -(CH₂)_mNR^aR^b y alquil C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈; en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ y alquil C₁-C₅ cicloalquilo C₃-C₈;

R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alquil C₂-C₁₂ arilo, alquil C₁-C₁₂ ciclohexilo, alquil C₁-C₁₂ ciclopentilo, alquil C₁-C₁₂ heterocíclico, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCO alquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mCOO alquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mCOO alquil (C₁-C₁₀) arilo, alquilamino C₁-C₁₀, halo, -(CH₂)_mCONR^aR^b, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, -(CH₂)_mCOO alquilo C₁-C₅, y alquil C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, alquil C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ ciclohexilo, alquil C₁-C₆ ciclopentilo, alquil C₁-C₆ heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por la lipasa hepática y/o por la lipasa endotelial.

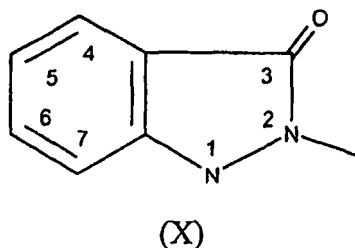
Definiciones

La frase, "enfermedades mediadas por la lipasa hepática y/o por la lipasa endotelial" se refiere a las enfermedades sintomáticas de los niveles bajos de HDL, causadas por, moduladas por, exacerbadas por o inducidas directamente o indirectamente por la actividad elevada de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial, e incluyen por ejemplo, la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia, el ictus, la hipertrigliceridemia, la aterosclerosis y las enfermedades relacionadas. El tratamiento y/o la prevención de tales enfermedades comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I en una cantidad suficiente para inhibir, aliviar y/o prevenir la actividad de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial y de esa manera inhibir o prevenir los efectos perjudiciales de la actividad de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial.

ES 2 330 636 T3

El término “componente activo” según se utiliza en el presente documento se refiere a uno o más compuestos de la Fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, profármacos, racematos o enantiómeros farmacéuticamente aceptables, ya sea como el compuesto puro o administrado como una formulación farmacéutica o una composición farmacéutica. La composición o formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y otro(s) compuesto(s) o regímenes de tratamiento útiles para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades asociadas con o exacerbadas por la actividad de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial (fármacos de combinación) están contempladas dentro del significado del término “componente(s) activo(s)”.

El término, “núcleo de indazol”, o “núcleo de dihidro-1H-indazol” según se utiliza en el presente documento se refiere a un núcleo (que tiene las posiciones numeradas) con la fórmula estructural (X):



Los compuestos derivados del dihidro-1H-indazol de la invención utilizan ciertos términos que se definen de la siguiente manera:

El término, “alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se defina de otra manera, un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, sec-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

El término, “alqueno” utilizado solo o en combinación con otros términos significa un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado por los intervalos, y que está caracterizado por los grupos tales como vinilo, propenilo, crotonilo, isopentenilo y diversos isómeros del butenilo.

El término, “hidrocarbilo” significa un grupo orgánico que contiene solamente carbono e hidrógeno.

El término, “halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

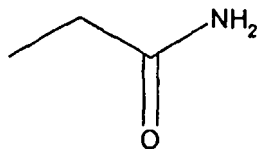
El término, “radical heterocíclico o grupo heterocíclico”, se refiere a radicales o grupos derivados de núcleos heterocíclicos monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, sustituidos o insustituidos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo y que contienen desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno o azufre. Los radicales heterocíclicos típicos son pirrolilo, pirrolodinilo, piperidinilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, fenilimidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzo(b) tiofenilo, carbazolilo, norharmanilo, azabenzotiofenilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, indazolilo, imidazo(1,2-A)piridinilo, benzotriazolilo, antranililo, 1,2-bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, piridinilo, dipiridililo, fenilpiridinilo, bencilpiridinilo, pirimidinilo, fenilpirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, oxacanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrotiofenilo, pentametilensulfadilo, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, 1,4-tioxanilo, azetidililo, hexametiliminio, heptametiliminio, piperazinilo y quinoxalinilo.

Los términos “alquil C₁-C₁₂ ciclopentilo”, “alquil C₁-C₁₂ ciclohexilo” o “alquil C₁-C₁₂ heterocíclico” representan respectivamente un alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₂ unido a un grupo ciclohexilo y heterocíclico respectivamente, en los que el grupo completo está unido al núcleo de dihidro-1H-indazol (X) o a otro sustrato a través del extremo del alquilo en las posiciones indicadas o designadas. El término “cicloalquilo” sin más implica un grupo cicloalquilo que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono.

El término “grupo sustituido” es un grupo sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Por ejemplo, fenilo sustituido según se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo fenilo que tiene de uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquilarilo C₂-C₁₂, alquil C₁-C₁₂ ciclohexilo, alquil C₁-C₁₂ ciclopentilo, alquil C₁-C₁₂ heterocíclico, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCO alquilo (C₁-C₁₀), (CH₂)_m COO alquilo (C₁-C₁₀), (CH₂)_m COO alquilarilo (C₁-C₁₀), alquilamino C₁-C₁₀, halo, (CH₂)_m CONH₂, (CH₂)_m CON(alquilo (C₁-C₆))₂, fenilo, fenilo sustituido o arilo, en los que m = 0, 1, 2 ó 3. De manera similar, el término bencilo sustituido significa un grupo bencilo (CH₂Fenilo) que tiene sustitución en el anillo de fenilo según se describió anteriormente. De manera análoga, el término arilo según se utiliza en el presente documento tiene su significado usual y se refiere especialmente al grupo bencilo.

ES 2 330 636 T3

Según se usan en el presente documento, los términos “grupo”, “radical” o “fragmento” son sinónimos y tienen la finalidad de indicar grupos o fragmentos funcionales de moléculas que pueden unirse a un enlace u otros fragmentos de moléculas. Por ejemplo, el grupo acetamida representa el fragmento o radical acetamida. Se han dibujado las estructuras de los grupos, radicales o fragmentos no unidos al núcleo derivado del ácido dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico para mostrar la primera línea como un enlace conector solamente. Por consiguiente, el grupo



representa el radical o grupo acetamida, no el radical propanamida a menos que se indique de otra manera.

Subgrupos de preferencia de los compuestos de la Fórmula (I):

Sustituyentes R_1 de preferencia:

El grupo de preferencia para R_1 es un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C_5-C_{13} , alquil C_1-C_5 cicloalquilo, cicloalqueno C_4-C_{12} , ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo sustituido o insustituido.

Un R_1 de más preferencia se selecciona del grupo constituido por bencilo sustituido en posición 2, 4 ó 5, bencilo 2,5-disustituido, bencilo 2,4-disustituido o bencilo 3,5-disustituido. Los sustituyentes de preferencia en el grupo bencilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclohexilmetilo, fenilo y cicloheptilmetilo. Los sustituyentes de más preferencia en el grupo bencilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo y pentano.

Sustituyentes R_3 , R_4 , R_5 y R_6 de preferencia:

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan de preferencia independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , -O-alquilo (C_1-C_6), -S-alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo C_5-C_{12} , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCO$ alquilo (C_1-C_{10}), $(CH_2)_mCOO$ alquilo (C_1-C_{10}), $(CH_2)_mCOO$ alquil (C_1-C_{10}) arilo, alquilamino C_1-C_{10} , halo, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCONR^aR^b$, fenilo, fenilo sustituido o arilo. Los grupos R_3 , R_4 , R_5 y R_6 particularmente de preferencia se seleccionan de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cloro, flúor, -COOH, CO alquilo (C_1-C_{10}), COO alquilo (C_1-C_{10}), y $CONH_2$ y sus sales. Más particularmente hidrógeno, cloro y, las sales de sodio, potasio y litio de -COOH son de preferencia como grupos R_3 , R_4 , R_5 y R_6 seleccionados independientemente.

Un compuesto de preferencia de la invención es un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(2-Etil-hexil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

ciclohexilmetil-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

pentilamida del ácido 1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

pentilamida del ácido 1-butil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

pentilamida del ácido 1-bencil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

pentilamida del ácido 3-oxo-1-fenetil-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

hexilamida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

metiléster del ácido (2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acético,

2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

3-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

4-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

2-etil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,

ES 2 330 636 T3

3-etil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
3-fluoro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
5 3-cloro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
3-metoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
3-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
10 2-metilsulfanil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
4-amino-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
15 4-dimetilamino-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
(bifenil-3-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
(naftalen-1-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazo-2-carboxílico,
20 (4-metil-naftalen-1-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
5-cloro-2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
25 2-isopropil-6-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
2,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
5-cloro-2-metoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
30 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
3,4-dihidroxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
35 (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
2,4,6-trimetil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
4,6-dicloro-2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
40 3,4,5-trimetoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
(4-fenil-but-3-enil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
45 2-metil-bencilamida del ácido 4-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
2-metil-bencilamida del ácido 6-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
2-metil-bencilamida del ácido 4-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
50 2-metil-bencilamida del ácido 5-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
2-metil-bencilamida del ácido 6-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
55 2-metil-bencilamida del ácido 7-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
2-metil-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
2-metil-bencilamida del ácido 5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico,
60 ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico,
65 ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-6-carboxílico,
ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,

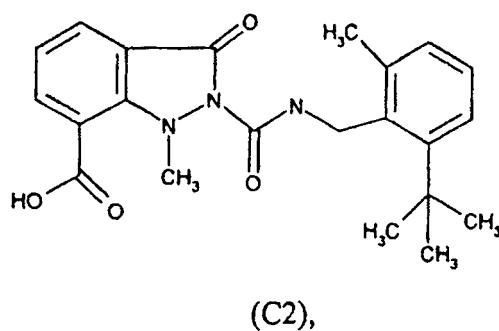
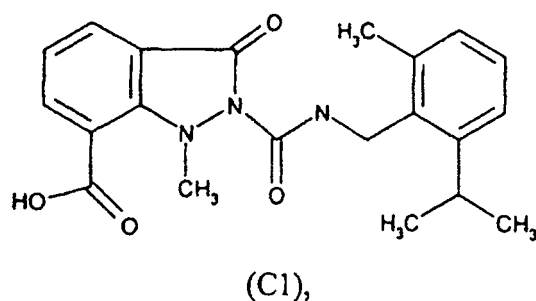
ES 2 330 636 T3

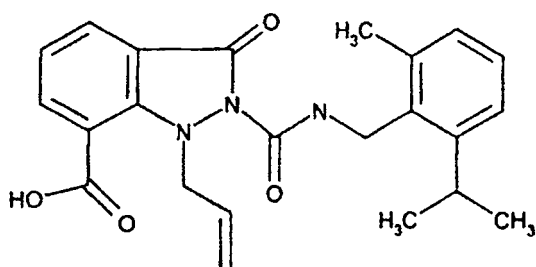
ácido 3-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 2-(5-fluoro-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
5 ácido 2-(5-fluoro-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 2-(2,6-dimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-(2,6-dimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
10 ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico,
15 ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-6-carboxílico,
ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
20 ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 2-(2-*tert*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 2-(4-butil-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-(2,6-dietil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-(2,6-dietil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
30 ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
35 ácido 2-(2,4,6-trimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 3-oxo-2-(4-fenil-butilcarbamoil)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
40 ácido 2-(4-ciclohexil-butilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 3-oxo-2-(3-fenoxi-propilcarbamoil)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
45 ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-etil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
50 ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-carboximetil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
55 ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metoxycarbonilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-etil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
60 ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-(3-cloro-propil)-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
65 ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-(prop-2-inil)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-allil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,

ES 2 330 636 T3

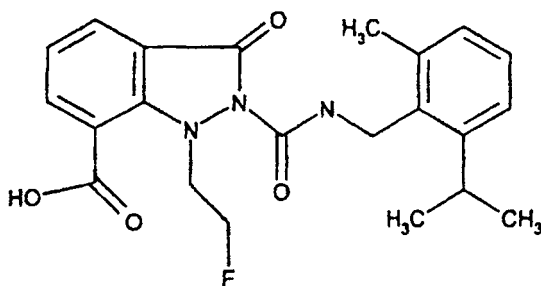
ácido 1-butil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-cianometil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
5 ácido 1-ciclopropilmetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-carboximetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
10 ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metoxycarbonilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-carbamoilmetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 1-bencil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
15 ácido 2-(2-*tert*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
ácido 2-(2,6-dietil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
20 metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
aliléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico,
aliléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
25 metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico,
metiléster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, y
30 metiléster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico.

Los compuestos de más preferencia de la invención están representados por las fórmulas (C1), (C2), (C3), (C4) y (C5):

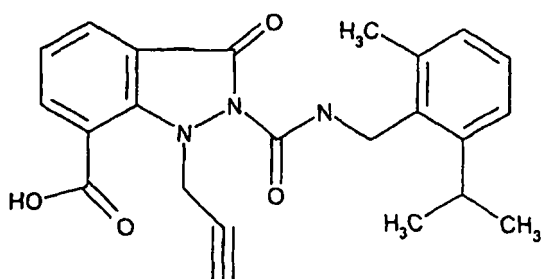




(C3),



(C4),



C(5).

45 Las sales de los compuestos de 1*H*-indazol representadas por la fórmula (I), son otro aspecto de la invención.

50 En los casos en que el compuesto de la invención tiene grupos funcionales ácidos o básicos, pueden formarse diversas sales que son más solubles en agua y más adecuadas fisiológicamente que el compuesto original. Las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales alcalinas y alcalinotérricas tales como las de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales se preparan de manera conveniente a partir del ácido libre tratando el ácido en disolución con una base o exponiendo el ácido a una resina de intercambio iónico.

55 Incluidas dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables están las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, el amonio, amonio cuaternario, y los cationes amina, derivados de bases nitrogenadas de alcalinidad suficiente para formar sales con los compuestos de esta invención (véase, por ejemplo, S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Sales", J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Además, el(los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la invención puede(n) hacerse reaccionar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados para formar sales tales como acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromhidrato, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilrresorcinato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodhidrato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano sulfonato y valerato.

60

65

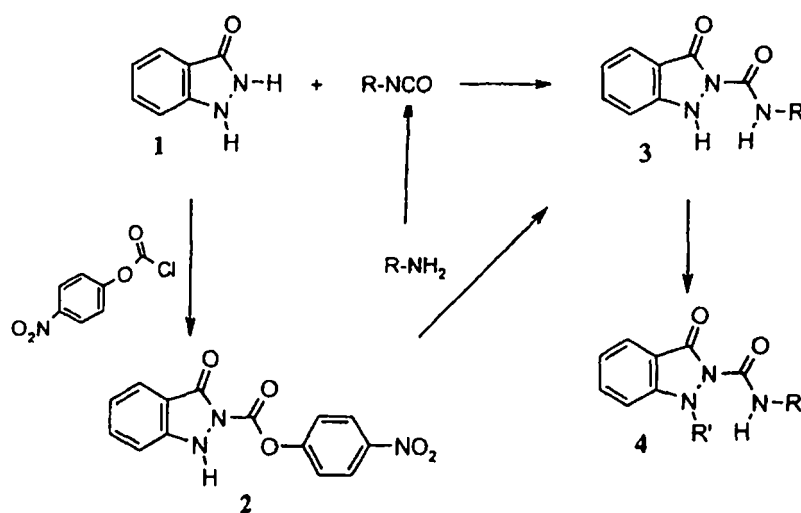
Ciertos compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y, por consiguiente, pueden existir en formas ópticamente activas. Asimismo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alqueno, existe la posibilidad de formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Los isómeros R y S y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas así como las mezclas de isómeros cis y trans, están contemplados por esta invención. Pueden estar presentes otros átomos de carbono asimétricos en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos esos isómeros así como sus mezclas estén incluidos en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, puede prepararse por medio de procedimientos bien conocidos en la técnica usando reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y que ya están resueltos o, como alternativa por medio de procedimientos que dan lugar a mezclas de los estereoisómeros y la posterior resolución por medio de procedimientos conocidos. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar una mezcla racémica con un enantiómero único de algún otro compuesto. Esto cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diastereómeros, porque tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades y pueden separarse por medios convencionales, tales como la cristalización.

El siguiente párrafo se proporciona sólo con objeto de referencia y no forma parte de la invención. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles químicamente o metabólicamente y que se convierten por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos *in vivo*. Los derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma de derivado ácido como básico, pero la forma de derivado ácido con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs pág. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen los derivados de ácidos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por la reacción del compuesto ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por la reacción del compuesto ácido original con una amina adecuada. Los ésteres alifáticos simples o los ésteres aromáticos derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención son los profármacos de preferencia. En algunos casos es deseable preparar profármacos del tipo doble éster tales como (aciloxi) alquil ésteres o ((alcocarbonil)oxi)alquil ésteres. Los ésteres particularmente de preferencia como profármacos son metil, etil, propil, isopropil, n-butil, isobutil, terc-butil, morfolinoetil y N,N-dietilglicolamido.

Procedimientos para preparar los compuestos de la invención

Los compuestos útiles para la invención se preparan siguiendo los procedimientos generales que se resumen a continuación. Un experto en la técnica sabe que será necesaria una mínima experimentación para modificar los esquemas proporcionados en el presente documento para la preparación de otros compuestos de la invención. El Esquema 1 proporciona un procedimiento general que comienza a partir del compuesto dihidroindazol-2-ona disponible.

Esquema 1



Según el Esquema 1, puede hacerse reaccionar el 2,3-dihidro-indazol 1 con p-nitofenilcloroformato u otro grupo sintón saliente adecuado en presencia de una base adecuada para dar el compuesto 2. El compuesto 2 resultante reacciona fácilmente con una amina para que tenga lugar el desplazamiento del grupo *p*-nitrofenol dando el compuesto carbamoilo 3. El compuesto carbamoilo 3 puede alquilarse posteriormente o sustituirse de otra manera con un nucleófilo en el átomo de nitrógeno libre del anillo para dar un derivado N-sustituido del ácido dihidroindazol carboxílico 4, un compuesto de la invención.

ES 2 330 636 T3

Como alternativa, el dihidro-indazol 1 puede hacerse reaccionar con un isocianato que tiene el sustituyente alquilo, arilo u otro sustituyente adecuado para dar directamente el compuesto 3. El compuesto 3 es un compuesto de la invención, que puede convertirse en un compuesto derivado N-sustituido de la fórmula 4 como se analizó anteriormente. El reactivo de isocianato puede prepararse según se muestra en el Esquema 1 a continuación en el que R está representado por el grupo 5-metilhexilo:

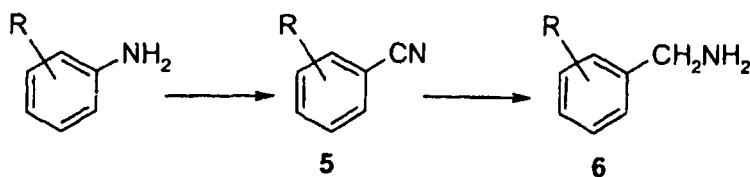
Esquema 1a



La preparación del isocianato puede llevarse a cabo añadiendo una disolución de la amina, por ejemplo 5-metilhexilamina, y una esponja de protones, por ejemplo trietilamina, gota a gota a una disolución fría de trifosgeno en diclorometano anhidro. En la sección experimental se proporciona un procedimiento detallado para la formación del derivado de isocianato, o puede encontrarse en textos de química orgánica general y en sus referencias o son conocidos por los expertos en la técnica. El isocianato resultante se obtiene típicamente tras el tratamiento ácido y la purificación por cromatografía o cristalización.

Los derivados de bencilo de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse según se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

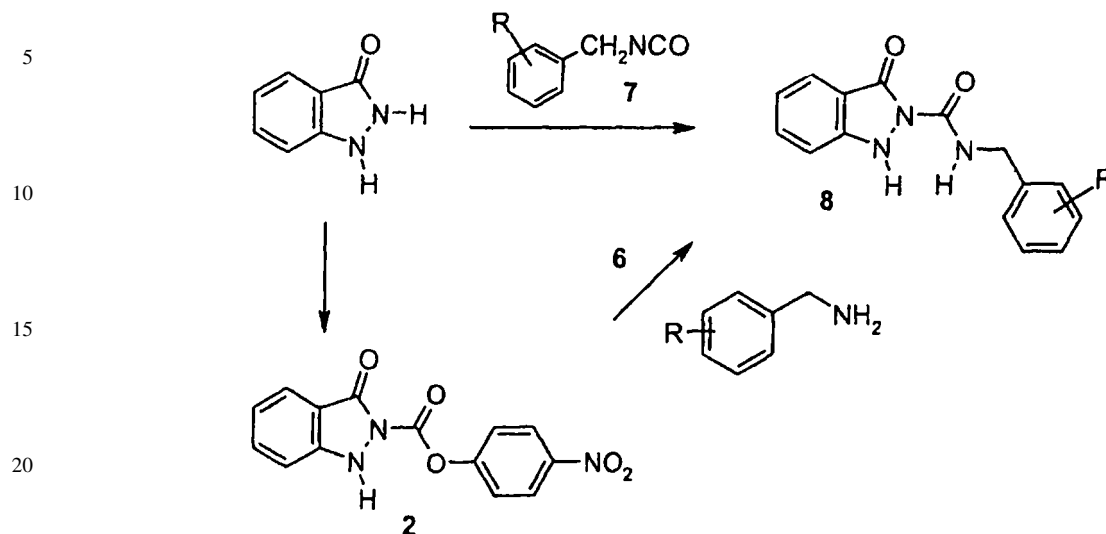


El componente amida del compuesto de la fórmula I se introduce por medio de un isocianato o una amina preparados a partir del nitrilo correspondiente. Como se mostró anteriormente, una anilina adecuadamente sustituida se convierte en el nitrilo 5 siguiendo procedimientos que se describen en la sección experimental y/o que son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se hace reaccionar la anilina con terc-butoxinitrito en presencia de cianuro de cobre en DMSO u otro disolvente adecuado. La reacción inicial da como resultado un intermedio de diazonio que es desplazado por el ión cianuro para formar el nitrilo 5. El nitrilo 5 se reduce a continuación en el derivado de bencil amina 6 usando por ejemplo hidruro de litio y aluminio en alcohol etílico anhidro como agente reductor. El derivado de bencil amina 6 se hace reaccionar a continuación con un dihidroindazol 2 activado que tiene el grupo saliente p-nitrofenoxi según se muestra en el Esquema 1 y se analizó anteriormente.

Como alternativa, la amina 6 puede convertirse en el isocianato 7 por medio de la reacción de la amina con trifosgeno en presencia de una esponja de protones. El isocianato resultante 7 se hace reaccionar a continuación con un dihidro-indazol adecuadamente sustituido para dar el compuesto 8, un compuesto de la invención.

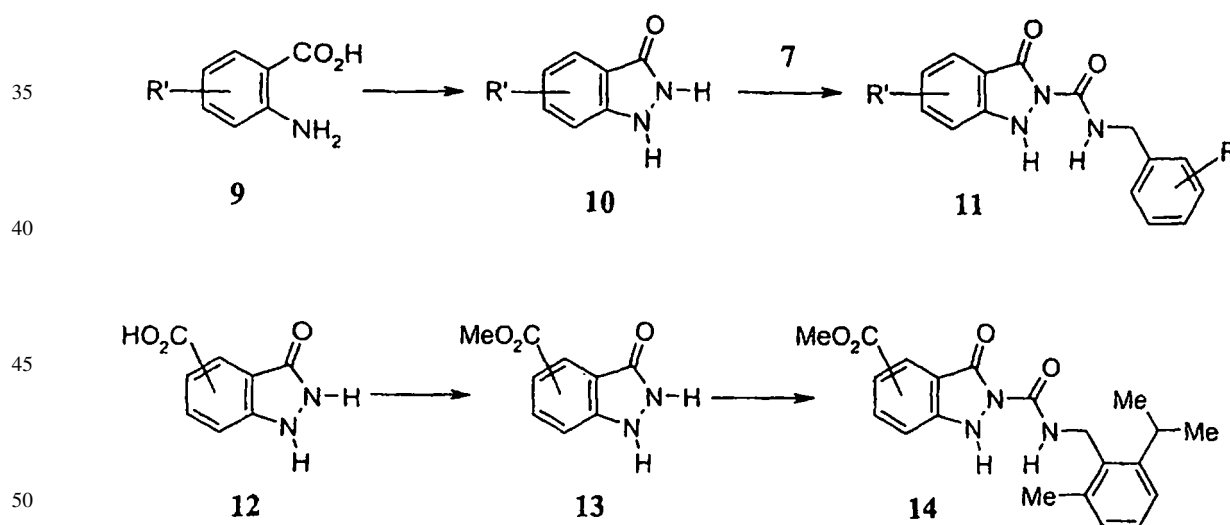
En otro procedimiento, el compuesto de bencil amina 6 puede hacerse reaccionar directamente con una fuente de nucleófilos tal como el compuesto 2 para dar el compuesto 8 deseado según se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



25 Los compuestos de la fórmula I en los que el material de partida dihidro-indazol no está fácilmente disponible pueden prepararse comenzando con un ácido 2-aminobenzoico adecuadamente sustituido según se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



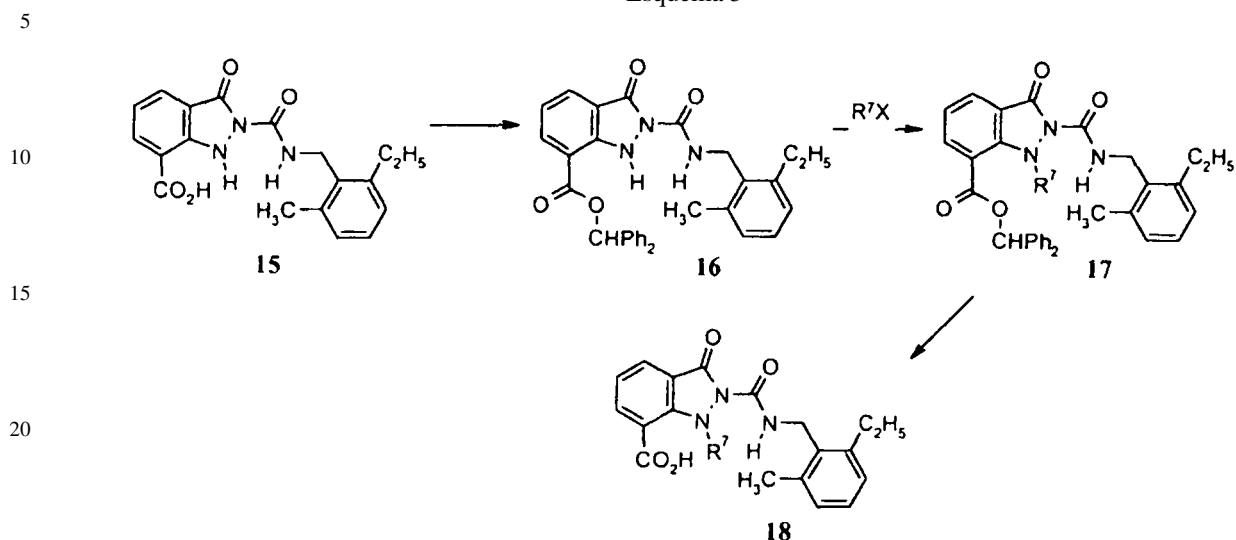
55 Se cree que la reacción para formar el grupo dihidro-indazol comenzando con un ácido aminobenzoico 9 tiene lugar a través de un intermedio de sal de diazonio (reacción de Sandmeyer, véase March, J., Advanced Organic Chemistry, 3^o Edition, Wiley Interscience, Nueva York, Nueva York). El intermedio de diazonio puede formarse añadiendo nitrito de sodio a una disolución de 9. El intermedio de sal de diazonio se reduce por medio de cloruro estannoso para formar un intermedio de fenilhidrazina cuyo anillo se cierra *in situ* para dar el compuesto dihidro-indazol 10. Los procedimientos detallados se proporcionan en la sección experimental, son conocidos por los expertos en la técnica, o un experto en la técnica puede tener acceso fácilmente a los mismos a través de la bibliografía y las fuentes de referencias disponibles.

65 El compuesto dihidro-indazol 10 puede hacerse reaccionar a continuación con isocianato 7 (del Esquema 3) para dar el compuesto 11, un compuesto de la invención. La cadena lateral del ácido carboxílico en el dihidro-indazol 12 puede convertirse en el metiléster 13 antes de la reacción con un derivado de isocianato para dar el compuesto 14. El compuesto 14 es un compuesto de la invención.

ES 2 330 636 T3

También puede ser necesaria la protección de los sustituyentes de la cadena lateral para el objeto de alquilar o sustituir en la posición de amina secundaria del dihidro-indazol según se muestra en el Esquema 5:

Esquema 5



Según se muestra en el esquema 5, la cadena lateral del ácido carboxílico del compuesto 15 puede protegerse por medio de la reacción con difenilmetil diazometano para dar el correspondiente éster 16 (difenilmetilester). La protección de los ácidos permite una fácil reacción nucleófila de un haluro de alquilo (R^7X) u otra fuente de nucleófilos en el protón NH libre del anillo dihidro-indazol del compuesto 16. El N alquil compuesto o N-sustituido 17 resultante puede hidrolizarse bajo condiciones ácidas para dar el compuesto N-sustituido 18, desprotegido.

Los compuestos de la fórmula I en los que R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son todos diferentes de hidrógeno se preparan comenzando con materiales de partida adquiridos que tienen los sustituyentes requeridos o por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Procedimientos para usar los compuestos de la invención

Se cree que los compuestos derivados del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico descritos en el presente documento alcanzan su acción terapéutica beneficiosa principalmente por la inhibición directa de la actividad de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial.

Otro aspecto de esta invención se refiere a la inhibición o prevención de "enfermedades mediadas por la lipasa hepática" tales como la hipercolesterolemia, el ictus, la aterosclerosis y las enfermedades relacionadas como se describió anteriormente.

Como se señaló previamente los compuestos de esta invención son útiles para inhibir la actividad de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial. Por el término, "inhibir" se entiende la prevención o la reducción terapéuticamente significativa en la actividad de la lipasa hepática y/o de la lipasa endotelial por los compuestos de la invención. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, el diluyente o el excipiente deben ser compatibles con los otros componentes de la formulación y no deben ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención para obtener el efecto terapéutico o de alivio o profiláctico se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen el caso, incluidos, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración y la afección a tratar. Las dosis diarias típicas contendrán un nivel de dosificación no tóxico de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal de un compuesto activo de esta invención.

De preferencia los compuestos de la invención según la Fórmula (I) o las formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos están en la forma de monodosis para la administración a un mamífero. La forma de monodosis puede ser una cápsula o un comprimido mismo, o el número adecuado de cualquiera de estos. La cantidad de componente activo en una monodosis de la composición puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 miligramos o más según el tratamiento particular implicado. Puede apreciarse que puede ser necesario hacer variaciones de rutina a la dosificación dependiendo de la edad y del estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración.

El compuesto de fórmula I puede administrarse por una diversidad de rutas que incluyen la vía oral, el aerosol, la vía transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

ES 2 330 636 T3

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se preparan combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto derivado del ácido dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico de la invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan por medio de procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Al producir las composiciones de la presente invención, el componente activo se mezclará usualmente con un vehículo o se diluirá por medio de un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo, que puede estar en la forma de una cápsula, bolsita, sello u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, o puede estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), o pomada, conteniendo, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo. Los compuestos de la presente invención se formulan de preferencia antes de la administración.

Para las formulaciones farmacéuticas puede usarse cualquier vehículo adecuado conocido en la técnica. En tal formulación, el vehículo puede ser un sólido, un líquido, o una mezcla de un sólido y un líquido. Por ejemplo, para la inyección intravenosa los compuestos de la invención pueden disolverse en una disolución acuosa de dextrosa al 4%/citrato de Na al 5% a una concentración de 2 mg/ml. Las formulaciones de forma sólida incluyen los polvos, los comprimidos y las cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que pueden también actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, ligantes, agentes disgregantes de comprimidos y material de encapsulado.

Los comprimidos para la administración oral pueden contener excipientes adecuados tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, junto con disgregantes, tales como maíz, almidón o ácido algínico y/o ligantes, por ejemplo, gelatina o goma arábiga y lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Una formulación de comprimido de preferencia para la administración oral es una que alcanza rápida disolución en la boca de un paciente lo necesita.

En los polvos el vehículo es un sólido finalmente dividido, que está mezclado con el componente activo finalmente dividido. En los comprimidos el componente activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen de preferencia desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 99 por ciento en peso del componente activo, que es el compuesto nuevo de esta invención. Los vehículos sólidos adecuados son el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, la lactosa de azúcar, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, las ceras de bajo punto de fusión y la manteca de cacao.

Las formulaciones de forma líquida estériles incluyen las suspensiones, las emulsiones, los jarabes y los elixires.

El componente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, un disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos. El componente activo con frecuencia puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo propilenglicol acuoso. Pueden generarse otras composiciones dispersando el componente activo finamente dividido en disolución acuosa de almidón o de carboximetilcelulosa sódica o en un aceite adecuado.

“Componente activo”, se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, racematos o enantiómeros farmacéuticamente aceptables.

Formulación 1

Las cápsulas de gelatina dura se preparan usando los siguientes componentes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Componente activo	250
Almidón, seco	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

ES 2 330 636 T3

Formulación 2

Un comprimido se prepara usando los siguientes componentes:

	Cantidad (mg/comprimido)
5	
Componente activo	250
10 Celulosa, microcristalina	400
Dióxido de silicio, de pirólisis	10
15 Ácido esteárico	5
Total	665 mg

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos que pesan cada uno 665 mg

Formulación 3

Una disolución de aerosol se prepara conteniendo los siguientes componentes:

	Peso
25	
Componente activo	0,25
30 Etanol	25,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	74,00
Total	100,00 mg

El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propulsor 22, se enfría hasta -30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. A continuación se carga la cantidad necesaria a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el propulsor restante. Posteriormente se ajustan las válvulas al recipiente.

Formulación 4

Los comprimidos, conteniendo cada uno 60 mg de componente activo, se fabrican de la siguiente manera:

45	Componente activo	60 mg
	Almidón	45 mg
50	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona (como disolución al 10% en agua)	4 mg
	Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
55	Estearato de magnesio	0,5 mg
	Talco	1 mg
60	Total	150 mg

El componente activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz U.S. N° 45 y se mezclan minuciosamente. La disolución acuosa que contiene polivinilpirrolidona se mezcla con el polvo resultante y la mezcla se pasa a continuación a través de un tamiz U.S. N° 14. Los gránulos producidos de esa manera se secan a 50°C y se a través de un tamiz U.S. N° 18. El carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, pasados previamente a través de un tamiz U.S. N° 60, se añaden a continuación a los gránulos que, tras mezclar, se comprimen en una máquina de comprimidos para dar los comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

ES 2 330 636 T3

Formulación 5

Las cápsulas, conteniendo cada una 80 mg del componente activo, se fabrican de la siguiente manera:

5	Componente Activo	80 mg
	Almidón	59 mg
	Celulosa microcristalina	59 mg
10	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
	Total	200 mg

15 El componente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz U.S. N° 45, y se rellenan las cápsulas de gelatina duras en cantidades de 200 mg.

Formulación 6

20 Los supositorios, conteniendo cada uno 225 mg del componente activo, se fabrican de la siguiente manera:

25	Componente Activo	225 mg
	Glicéridos de ácidos grasos saturados	<u>2.000 mg</u>
	Total	2.225 mg

30 El componente activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. N° 60 y se suspende en glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. A continuación se vierte la mezcla en un molde de supositorios con una capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

Formulación 7

35 Las suspensiones, conteniendo cada una 50 mg del componente activo por dosis de 5 ml, se fabrican de la siguiente manera:

40	Componente Activo	50 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	50 mg
45	Jarabe	1,25 ml
	Disolución de ácido benzoico	0,10 ml
	Aroma	q.v.
50	Color	q.v.
	Agua purificada hasta el total	5 ml

55 El componente activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. N° 45 y se mezcla con carboximetilcelulosa sódica y jarabe para formar una pasta suave. La disolución de ácido benzoico, el aroma y el color se diluyen con una parte del agua y se añaden, con agitación. A continuación se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Formulación 8

60 Una formulación intravenosa puede prepararse de la siguiente manera:

65	Componente Activo	100 mg
	Disolución salina isotónica	1.000 ml

ES 2 330 636 T3

La disolución de los componentes anteriores se administra por lo general por vía intravenosa a un sujeto a una velocidad de 1 ml por minuto.

Las abreviaturas, los símbolos y términos que se usan en los ejemplos tienen los siguientes significados.

- 5 Ac = acetil
- Anal. = análisis elemental
- 10 calc. = calculado
- Cmp. = compuesto
- DMF = dimetilformamida
- 15 DMSO = dimetilsulfóxido
- Et = etil
- 20 EtOAc = acetato de etilo
- EtOH = etanol
- EtSH = etanotiol
- 25 EMIEP = Espectrometría de Masas con Ionización por Electropulverización
- BAR = Bombardeo de Átomos Rápidos (espectroscopía de masas)
- 30 EMDC = Espectro de Masas por Desorción de Campo
- Hex = hexanos
- LH = Lipasa Hepática
- 35 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
- EMAR = Espectro de Masas de Alta Resolución
- 40 IR = espectro infrarrojo
- Me = metil
- MeI = yoduro de metilo
- 45 MeOH = metanol
- MPLC = cromatografía líquida de presión media
- RMN = resonancia magnética nuclear
- 50 PPA = ácido polifosfórico
- Sal de Rochelle = tartrato de potasio y sodio
- 55 RPHPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa
- SiO₂ = gel de sílice
- MP = material de partida
- 60 Temp. = temperatura
- TFA = ácido trifluoroacético
- 65 THF = tetrahidrofurano
- TLC = cromatografía en capa fina

ES 2 330 636 T3

Ensayo de fosfolipasa de la lipasa hepática

Se encontró que los compuestos de la presente invención son eficaces *in vitro* para inhibir la lipasa hepática. La eficacia se determinó probando diversos compuestos de la invención en un ensayo de lipasa hepática que se analiza a continuación, y se dio a conocer en la solicitud de patente de EEUU N° 09/609.871 presentada el 3 de julio de 2000.

Reactivos

- 10 Tampón de sustrato A: Hepes 100 mM, pH 8,3 a 37°C
Tampón de sustrato B: Hepes 100 mM, pH 8,3 a 37°C con Triton X100 6,83 mM
TioPEG: peso molecular de 540
15 Lipasa hepática recombinante
Tiofosfolípido: aproximadamente tiofosfolípido 0,42 mM en cloroformo
20 Solución DTNB: DTNB aproximadamente 50 nM en DMSO (dimetilsulfóxido)

Tampón Hepes A

25 Para el tampón Hepes A, hay 2,4 g de Hepes/100 ml de agua. Por consiguiente, se disuelven 36 gramos de Hepes en 1500 ml de agua. El pH de la disolución de la mezcla se ajusta hasta pH 8,3 a 37°C y se lleva a 1500 ml con agua. Se reservan 500 ml de tampón A para el tampón de proteínas.

Tampón Hepes B

30 A los restantes 1000 ml de tampón Hepes A, se le añaden 4,49 g de Triton X-100 y a continuación se mezcla la combinación en una placa de agitación. Resulta óptimo que el tampón A madre no esté muy frío o el Triton X-100 tardará mucho tiempo en incorporarse a la disolución.

Disolución de sustrato TioPEG

35 Para una disolución madre de sustrato 0,42 mM, usar 0,227 mg de tioPEG/ml de tampón de sustrato B. Se pesan aproximadamente 20 mg de fosfatidil etilenglicol sn-1 tiol substituido (véase Ejemplos para el procedimiento de preparación) en un vial, tal como un vial de centelleo. Debe añadirse suficiente cloroformo para generar una disolución de 2,043 mg/ml. Sonicar la disolución brevemente hasta que esté bien disuelta. A continuación, colocar con pipeta 1 ml de disolución de cloroformo/sustrato en cada vial de centelleo. Esto dará suficiente sustrato para una placa de 96 pocillos completa. Se seca cada vial con nitrógeno hasta que se elimina el disolvente, girando cada vial simultáneamente de manera que se reconstituirá fácilmente una fina película de sustrato en cada tampón. Posteriormente se congelan los viales.

45 Se realiza la preparación diaria de disolución madre para 9 ml de sustrato (una placa de microvaloración). El día del ensayo, se retira el vial de sustrato del congelador y se combina con 9 ml de tampón de sustrato previamente calentado (37°C) (la concentración final es de 0,227 mg/ml). Colocar el tampón en un baño de agua a 37°C. Antes de usar, sonicar durante 5 minutos o utilizar un vórtex hasta que la disolución esté transparente.

Disolución de enzima

50 La enzima se conserva a -80°C en porciones de 100 ó 50 μ l. Una disolución madre de lipasa hepática recombinante de 0,406 mg/ml necesita una dilución de 50 veces. Por consiguiente, a una alícuota de 50 μ l o de 100 μ l de enzima, deben añadirse respectivamente 2450 μ l o 4900 μ l de tampón de sustrato A (tampón de proteínas). La enzima debe conservarse posteriormente en hielo hasta que esté lista para usar. La concentración de proteínas de la enzima es de aproximadamente 0,406 mg/ml.

Solución DTNB

60 Para generar una disolución madre de 20 mg/ml, se pesan 2-3 mg de DTNB y a continuación se mezclan con una cantidad adecuada de DMSO (dimetilsulfóxido) al 100% para obtener la concentración deseada. Esta mezcla se sonica durante cinco minutos.

65 La disolución anterior debe diluirse 10 veces con tampón de sustrato B (la concentración es ahora de 2 mg/ml). A continuación añadir a la disolución de sustrato tioPEG 60 μ l de DTNB diluido por ml de disolución de sustrato tioPEG. Por consiguiente, para 9 ml de sustrato, 540 microlitros de DTNB diluido (concentración final en la disolución de sustrato = 0,11 mg/ml).

ES 2 330 636 T3

La Tabla 1 a continuación muestra los volúmenes del ensayo y las concentraciones finales de diversos componentes usados siguiendo el procedimiento anterior.

5

TABLA 1

Volúmenes del ensayo y concentraciones finales del ensayo de fosfolipasa de la lipasa hepática

Componente	Volumen del ensayo	Concentración final
LH	10 μ l	12,5 nM
Cmp. de prueba	10 μ l	Varía
Sustrato tioPEG (disolución madre : 0,42 mM + tampón de sustrato)	80 μ l	Hepes 90 mM TX100 5,8 mM TioPEG 0,336 mM (fracción molar 0,06) DTNB 0,088 mM/ml

25

Preparación de la muestra

El compuesto de prueba se disuelve en DMSO puro a 1 μ M (1000 nM). Como se muestra a continuación en la Tabla 2, las concentraciones del ensayo son 10, 1, 0,1, 0,33, 0,011, 0,0037, 0,0012 y 0,00041 μ M. La Tabla 2 muestra las concentraciones del ensayo y el correspondiente volumen de disolución madre y DMSO al 10% para cada concentración.

30

TABLA 2

35

Concentraciones del ensayo para la preparación del compuesto

Concentración (μ M)	Conc. del ensayo (μ M)	Microlitros de disolución madre	Diluyentes
100	10	50 de 1 mM en DMSO directo	450 μ l de AGUA
10	1	5 μ l de 100 μ M	450 μ l de DMSO al 10%
1	0,1	50 μ l de 10 μ M	450 μ l de DMSO al 10%
0,33	0,033	200 μ l de 1 μ M	400 μ l de DMSO al 10%
0,11	0,011	200 μ l de 0,33 μ M	400 μ l de DMSO al 10%
0,037	0,0037	200 μ l de 0,11 μ M	400 μ l de DMSO al 10%
0,012	0,0012	200 μ l de 0,037 μ M	400 μ l de DMSO al 10%
0,0041	0,00041	200 μ l de 0,012 μ M	400 μ l de DMSO al 10%

60

Procedimiento del ensayo

Usando un espectrómetro, se usa DTNB como reactivo tiol de coloración con una temperatura del incubador de 37°C. Se coloca el tampón de sustrato B en un baño de agua a 37°C para precalentar. Se retira el sustrato del congelador y se añaden 9 ml de tampón de sustrato B (Hepes 100 mM, TX-100 6,83 mM), se sonica durante 5 minutos y se mantiene en un baño de agua a 37°C. Las diluciones del compuesto de prueba se realizan a continuación en la preparación para el ensayo.

65

ES 2 330 636 T3

Se transfieren 10 μl del compuesto de prueba diluido a los pocillos por medio de una pipeta. Los pocillos de control reciben 10 μl de DMSO al 10% y disolución de enzima cada uno, mientras que los pocillos del blanco reciben 10 microlitros de DMSO al 10% y 10 microlitros de disolución salina (sin enzima).

5 A continuación, se pesa el DTNB y se diluye hasta 20 mg/ml con DMSO. Posteriormente se diluye el DTNB 10 veces con el tampón de sustrato B. Se añaden 540 μl de DTNB diluido a 9 ml de TioPEG y se mezcla bien.

10 La enzima madre se diluye con tampón A. A continuación, se añaden 10 microlitros de disolución de proteína a cada pocillo excepto el blanco y se mezclan los pocillos. La disolución madre y los compuestos de prueba se incuban a 37°C durante 10 minutos. A los 10 minutos, se añaden 80 microlitros de sustrato a cada pocillo. A continuación se coloca la placa en el espectrómetro y se lee a 412 nm cada 2 minutos durante 30 minutos.

Resultados para la inhibición de la lipasa hepática

15

20

25

30

35

40

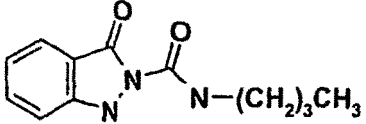
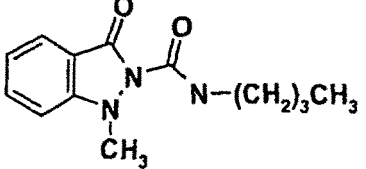
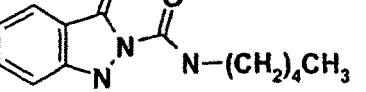
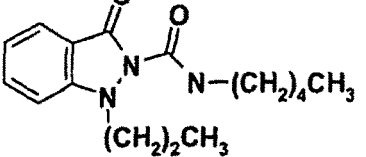
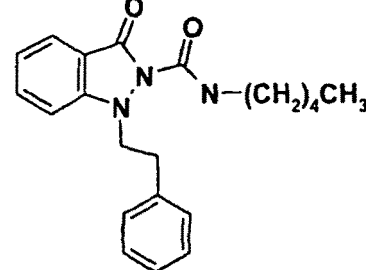
45

50

55

60

65

Compuestos	CI ₅₀ (nM)
	368 ± 15
	19 ± 0,4
	67,2 ± 3,2
	59,2 ± 1,1
	97,1 ± 1,0

ES 2 330 636 T3

Procedimientos para caracterizar la actividad de la lipasa endotelial

5 La lipasa hepática (LH) y la lipasa endotelial (LE) se expresaron a partir de células AV12. Se almacenaron a -70°C alícuotas de la recogida de medio de un día. La actividad se midió para ambas enzimas en medios acondicionados, (no purificados) donde se las probó en la misma placa con sustrato TioPEG (fracción molar 0,06, lípido total 7,24 mM), a 37°C durante 30 minutos. La LH, a 1x, tuvo una DO de 14,7. La DO para la LE a 1x fue de 6,029. Por consiguiente, cuando se usó LH en estudios en los que se comparó con LE, la LH estaba a 0,25x y la LE se usó a 1x. Todos los experimentos se realizaron por triplicado con enzima del medio acondicionado.

10 Los experimentos cinéticos para la LE se realizaron variando el lípido total con una fracción molar de 0,044 constante determinando que era óptimo un lípido total de 10 mM. Además, los experimentos cinéticos variando las fracciones molares con un lípido total constante mostraron que la fracción molar de 0,03 era óptima. Cada experimento se realizó tres veces.

15 Los experimentos para determinar el pH adecuado del sustrato a usar con la LE se realizaron a 37°C con las condiciones mencionadas anteriormente. La enzima se probó a pH 7,0, 7,4 y 8,3. El orden de adición de reactivos/enzima fue el siguiente: 10 μl de DMSO al 10%, 80 μl de sustrato y 10 μl de enzima. Los datos representan un promedio de tres experimentos.

20 La temperatura del ensayo se varió desde $26,9^{\circ}\text{C}$ hasta 37°C con las condiciones anteriormente mencionadas. Esta fue la temperatura de incubación durante la lectura de 30 minutos. El pH del sustrato fue de 8,3. El orden de adición de los reactivos/enzima fue el siguiente: 10 μl de DMSO al 10%, 80 μl de sustrato y 10 μl de enzima. Cada experimento se realizó tres veces.

25 La especificidad del sustrato se determinó probando la actividad de la LH y la LE con Tio Fosfatidiletenglicol (PEG) y Tio fosfatidiletanilamina (PE).

30 Las condiciones del ensayo fueron las siguientes. Ambos sustratos para LE se utilizaron en una fracción molar de 0,03, lípido total 10 mM. Se disolvieron en Hepes 100 mM con TX100 9,95 mM. Ambos sustratos para LH se utilizaron en una fracción molar de 0,06 y lípido total 7,25 mM. Se disolvieron en Hepes 100 mM con Triton X100 6,83 mM. La enzima LE se usó a 1x y la enzima LH se usó a 0,25x. El orden de adición fue el siguiente: 10 μl de DMSO al 10%, 80 μl de sustrato y 10 μl de enzima. El DMSO y el sustrato se incubaron durante 10 minutos a 37°C antes de la adición de la enzima. El DTNB se añadió al sustrato antes de añadir al pocillo a una concentración final de la placa de 0,096 mg/ml. Los experimentos se realizaron 3 veces. Los datos representan un promedio de estos.

35 Se probaron varios compuestos con LH y LE para determinar su capacidad para inhibir estas enzimas. Las condiciones del ensayo fueron como se mencionaron en el párrafo anterior excepto por el orden de adición. En estos experimentos, el orden de adición fue 10 μl de fármaco/control, 10 μl de enzima seguidos por una incubación de 10 minutos a 37°C . A esto le siguió la adición de los 80 μl del sustrato TioPEG que contenía DTNB. Cada experimento se realizó 3 veces.

Los datos representan un promedio.

Resultados para la inhibición de la lipasa endotelial

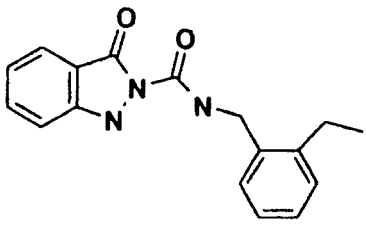
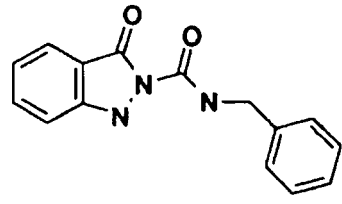
45

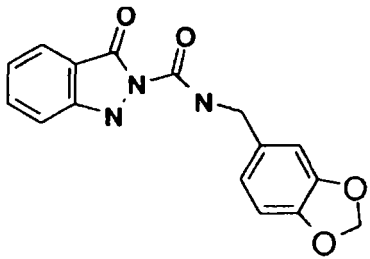
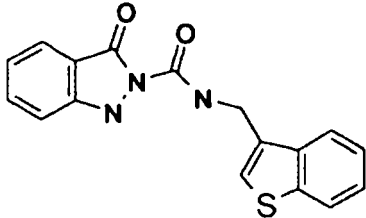
50

55

60

65

Compuestos	CI_{50} (nM)
	$11,39 \pm 5,17$
	$73,83 \pm 26,2$

5 10		45,14 ± 27,53
15 20		13,20 ± 2,83

Parte experimental

25 Todos los productos de los Ejemplos que se describen a continuación así como los intermedios que se usan en los siguientes procedimientos mostraron espectros satisfactorios de RMN e IR. También tuvieron los valores de espectros de masas correctos.

30 Ejemplo de referencia 1

Propilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



40 **3-1**

45 Se añade gota a gota isocianato de propilo (88,1 μ l, 0,940 mmol) a una suspensión agitada de 1,2-dihidro-indazol-3-ona (105 mg, 0,783 mmol) en THF anhidro (3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución transparente resultante se transforma en una suspensión espesa en un minuto y se deja en agitación la suspensión durante 2 horas. Tras la concentración y posterior cromatografía en sílice (gradiente de CH₃OH al 0-0,5% en CH₂Cl₂), se obtiene el compuesto 3-1 del título como un sólido blanco (156 mg, rendimiento del 91%). pf 153,0-155,0°C; EMIEP *m/e* 220 (M+H)⁺. Análisis para C₁₁H₁₃N₃O₂: calculado: C, 60,26; H, 5,98; N, 19,17; hallado: C, 60,13; H, 5,91; N, 19,01.

50

Ejemplo de referencia 2

Pentilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

55



65 **3-2**

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto 3-2 del título (rendimiento del 92%) como un sólido blanco. pf 119,0-120,0°C; EMIEP *m/e* 248 (M+H)⁺. Análisis para C₁₃H₁₇N₃O₂: calculado: C, 63,14; H, 6,93; N, 16,99; hallado: C, 62,96; H, 6,84; N, 16,91.

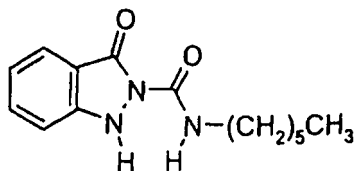
ES 2 330 636 T3

Ejemplo de referencia 3

Hexilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10



3-3

15

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto 3-3 del título (rendimiento del 93%) como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 262 (M+H)⁺. Análisis para C₁₄H₁₉N₃O₂: calculado: C, 64,35; H, 7,33; N, 16,08; hallado: C, 64,06; H, 7,43; N, 15,84.

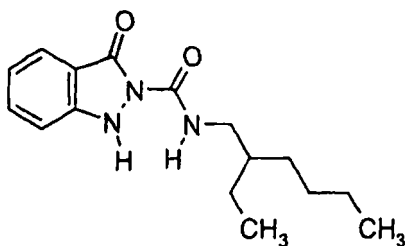
20

Ejemplo 4

(2-Etil-hexil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

25

30



3-4

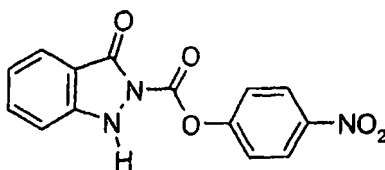
35

40

A. La preparación de 4-nitro-feniléster del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

45

50



2

55

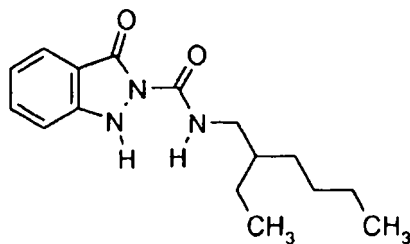
Se añade una disolución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (3,17 g, 15,7 mmol) en THF anhidro (15 ml) a una suspensión agitada de 3-oxo-1,3-dihidro-indazol (2,01 g, 15,0 mmol) en THF anhidro (30 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agita durante dos horas. A continuación se elimina la mitad del THF por evaporación a temperatura ambiente bajo vacío. La suspensión concentrada se trata con Et₂O (25 ml), se sonica y se filtra dando el compuesto 2 del título como un sólido blanco (3,26 g, rendimiento del 73%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 10,87 (s, 1H).

60

65

ES 2 330 636 T3

B. La preparación de (2-etilhexil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

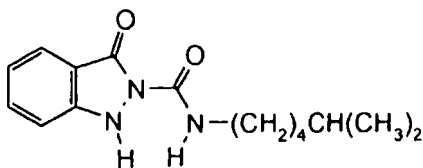


3-4

Se añade bromhidrato de 2-etilhexilamina (211 mg, 1,00 mmol) a una suspensión agitada de 4-nitro-feniléster del ácido 3-oxo-1,3-dihidroindazol-2-carboxílico 2 (300 mg, 1,00 mmol) en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A continuación se añade trietilamina (0,140 ml, 1,00 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se deja en agitación durante 18 horas. La mezcla se concentra y el producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de EtOAc al 0-1% en CHCl_3) para dar el compuesto 3-4 del título (227 mg, rendimiento del 78%) como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 290 (M+H)⁺.

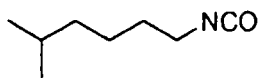
Ejemplo de referencia 5

(5-Metil-hexil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



3-5

A. Preparación de (1-isocianato-5-metil)-hexano



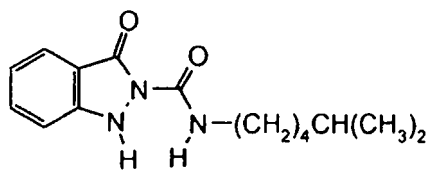
1

Se añade una disolución de 5-(metil)hexilamina (407 mg, 3,53 mmol) y esponja de protones (1,51 g, 7,06 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml) gota a gota a una disolución agitada de trifosgeno (419 mg, 1,41 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml) a 0°C. La disolución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Tras diluir con CH_2Cl_2 (40 ml), la mezcla se lava con HCl 1N (15 x 2 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra dando el isocianato 1 deseado (365 mg, rendimiento del 73%) como aceite. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,16-1,23 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 3H), 3,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H).

ES 2 330 636 T3

B. Preparación de (5-metil-hexil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5



10

3-5

15

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto 3-5 del título como un sólido blanco.

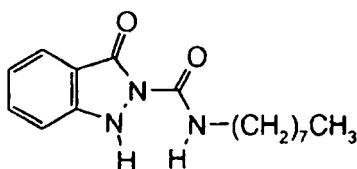
pf 134,0-136,0°C; EMIEP *m/e* 276 (M+H)⁺.

20

Ejemplo de referencia 6

Octilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

25



30

3-6

35

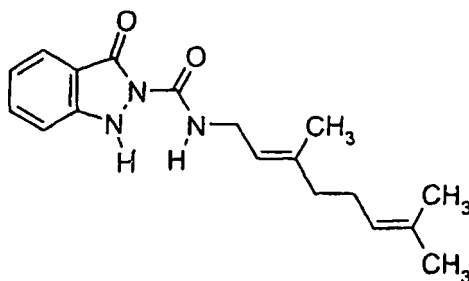
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto 3-6 del título (rendimiento del 99%) como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 290 (M+H)⁺. Análisis para C₁₆H₂₃N₃O₂: calculado: C, 66,41; H, 8,01; N, 14,52; hallado: C, 66,25; H, 7,90; N, 14,75.

40

Ejemplo 7

45

(3,7-Dimetil-octa-2,6-dienil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



50

55

3-7

60

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el compuesto 3-7 del título (rendimiento del 45%) como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 314 (M+H)⁺. Análisis para C₁₈H₂₃N₃O₂: calculado: C, 68,98; H, 7,40; N, 13,41; hallado: C, 68,99; H, 7,30; N, 13,42.

65

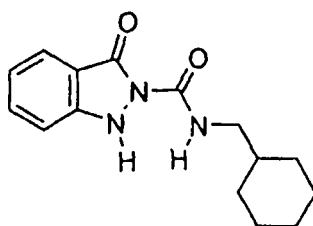
ES 2 330 636 T3

Ejemplo 8

Ciclohexilmetil-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10



15

3-8

20

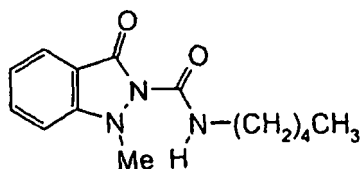
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el compuesto 3-8 del título (rendimiento del 71%) como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 274 (M+H)⁺. Análisis para C₁₅H₁₉N₃O₂: calculado: C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37; hallado: C, 65,88; H, 6,96; N, 15,05.

Ejemplo 9

25

Pentilamida del ácido 1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

30



35

4-1

40

Se añade yoduro de metilo (0,426 ml, 7,15 mmol) a una suspensión agitada de pentilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico 3-2 (70,9 mg, 0,287 mmol) y K₂CO₃ anhidro (39,6 mg, 0,287 mmol) en THF anhidro (3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agita durante 24 horas. Se añade acetato de etilo (30 ml) y una disolución semisaturada acuosa de NaCl (10 ml) a la mezcla. Se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de CH₃OH al 0-3% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 4-1 del título como aceite (55,0 mg, rendimiento del 73%). EMIEP *m/e* 262 (M+H)⁺. Análisis para C₁₄H₁₉N₃O₂: calculado: C, 64,35; H, 7,33; N, 16,08; hallado: C, 64,17; H, 7,33; N, 16,04.

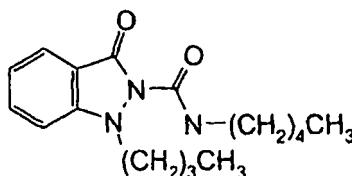
45

Ejemplo 10

Pentilamida del ácido 1-butil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

50

55



4-2

60

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el compuesto 4-2 del título como aceite. EMIEP *m/e* 304 (M+H)⁺. Análisis para C₁₇H₂₅N₃O₂: calculado: C, 67,30; H, 8,31; N, 13,85; hallado: C, 67,30; H, 8,40; N, 13,98.

65

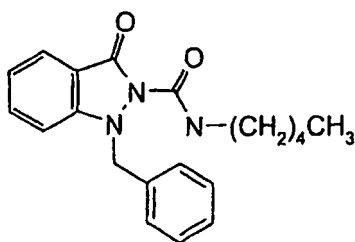
ES 2 330 636 T3

Ejemplo 11

Pentilamida del ácido 1-bencil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10



15

4-3

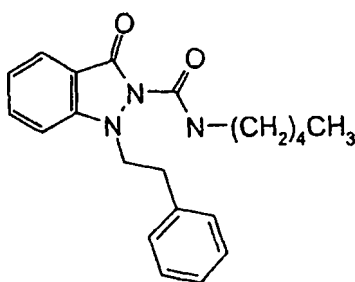
20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el compuesto 4-3 del título como aceite (rendimiento del 90%). EMIEP *m/e* 338 (M+H)⁺. Análisis para C₂₀H₂₃N₃O₂: calculado: C, 71,19; H, 6,87; N, 12,45; hallado: C, 71,30; H, 6,79; N, 12,59.

Ejemplo 12

25 *Pentilamida del ácido 3-oxo-1-fenetil-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico*

30

35



40

4-4

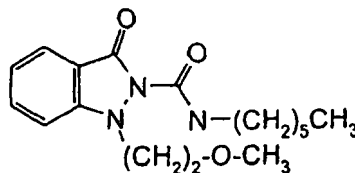
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el compuesto 4-4 del título como aceite. EMIEP *m/e* 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

Hexilamida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

50

55



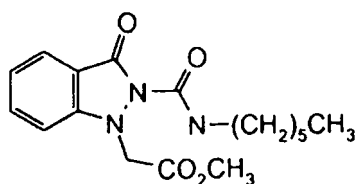
4-5

60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el compuesto 4-5 del título como aceite. EMDC *m/e* 319 (M)⁺.

65

Ejemplo 14

Metiléster del ácido (2-hexilcarbamoyl-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acético

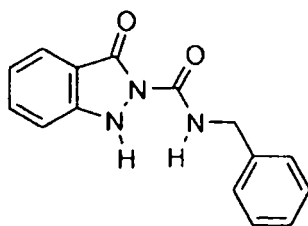


4-6

Se añade bromoacetato de metilo (0,724 ml, 7,65 mmol) a una suspensión agitada de hexilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico 3-3 (200 mg, 0,765 mmol) y K_2CO_3 anhidro (159 mg, 1,15 mmol) en THF anhidro (3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agita durante 24 horas. Se añade acetato de etilo (30 ml) y disolución semisaturada acuosa de NaCl (10 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de CH_3OH al 0-0,25% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto 4-6 del título como aceite (188 mg, rendimiento del 74%). EMIEP *m/e* 334 (M+H)⁺. Análisis para $C_{17}H_{23}N_3O_4$: calculado: C, 61,25; H, 6,95; N, 12,60; hallado: C, 61,12; H, 6,93; N, 12,64.

Ejemplo de referencia 15

Bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

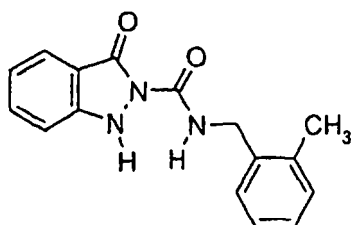


8-1

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto 8-1 del título (rendimiento del 91%) como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 268 (M+H)⁺. Análisis para $C_{15}H_{13}N_3O_2$: calculado: C, 67,41; H, 4,90; N, 15,72; hallado: C, 67,18; H, 5,05; N, 15,62.

Ejemplo 16

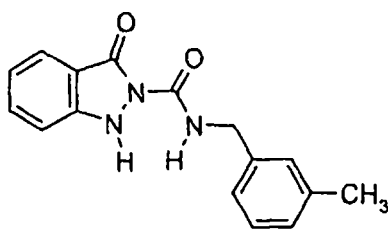
2-Metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



8-2

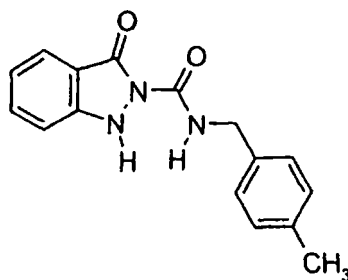
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto 8-2 del título (rendimiento del 97%) como un sólido blanco. pf 166,0-168,0°C; EMIEP *m/e* 282 (M+H)⁺. Análisis para $C_{16}H_{15}N_3O_2$: calculado: C, 68,31; H, 5,37; N, 14,94; hallado: C, 67,96; H, 5,22; N, 14,77.

Ejemplo 17

3-Metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico**8-3**

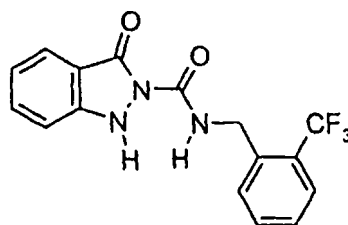
Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título 8-3 (rendimiento del 89%) como un sólido blanco. *mp* 179,0-180,0°C; EMIEP *m/e* 282 (M+H)⁺. Análisis para C₁₆H₁₅N₃O₂: calculado: C, 68,31; H, 5,37; N, 14,94; hallado: C, 68,36; H, 5,48; N, 14,85.

Ejemplo 18

4-Metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico**8-4**

Se añade gota a gota 4-metilbencilamina (125 mg, 1,03 mmol) a una suspensión agitada de 4-nitro-feniléster del ácido 3-oxo-1,3-dihidroindazol-2-carboxílico 2 (308 mg, 1,03 mmol) en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se deja en agitación durante 18 horas. Tras la concentración, se somete el producto bruto a cromatografía en sílice (gradiente de CH₃OH al 0-0,5% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 8-4 del título (210 mg, rendimiento del 72%) como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 282 (M+H)⁺. Análisis para C₁₆H₁₅N₃O₂: calculado: C, 68,31; H, 5,37; N, 14,94; hallado: C, 68,04; H, 5,38; N, 14,86.

Ejemplo 19

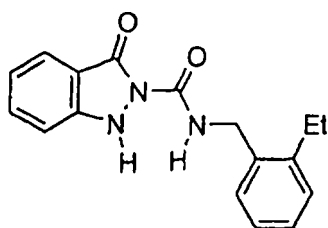
2-Trifluorometil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico**8-5**

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-5 del título como un sólido blanco.

EMIEP *m/e* 336 (M+H⁺).

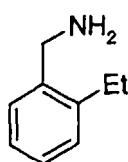
Ejemplo 20

2-Etil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



8-6

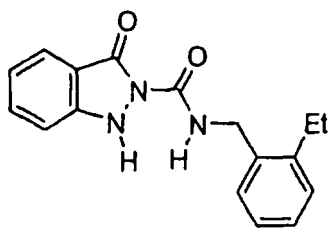
A. Preparación de 2-etil-bencilamina



6-1

Al 2-etil-benzonitrilo enfriado con hielo 5-1 (2,01 g, 15,3 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añade lentamente hidruro de litio y aluminio (1N en THF, 19,2 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se trata gota a gota con MeOH (6 ml), a continuación se añaden EtOAc (60 ml) y disolución saturada de sal de Rochelle (60 ml) y agua (40 ml) a la mezcla. La mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra dando la amina 6-1 del título (2,01 g, rendimiento bruto del 98%) como aceite ligero. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,24 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,54 (s a, 2H), 2,69 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 3H), 7,31-7:35 (m, 1H); EMIEP *m/e* 136 (M+H)⁺.

B. Preparación de 2-etil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



8-6

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-6 del título como un sólido blanco.

EMIEP *m/e* 294 (M-H)⁻. Análisis para C₁₇H₁₇N₃O₂: calculado: C, 69,14; H, 5,80; N, 14,23; hallado: C, 68,86; H, 5,70; N, 14,25.

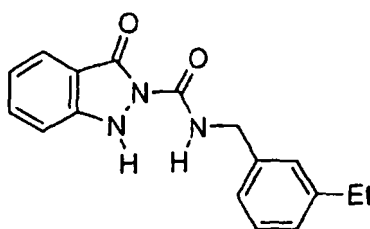
ES 2 330 636 T3

Ejemplo 21

3-Etil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10



15

8-7

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 20, se obtiene el compuesto 8-7 del título como un sólido blanco.

20

EMIEP *m/e* 296 (M+H)⁺. Análisis para C₁₇H₁₇N₃O₂: calculado: C, 69,14; H, 5,80; N, 14,23; hallado: C, 68,99; H, 5,82; N, 14,21.

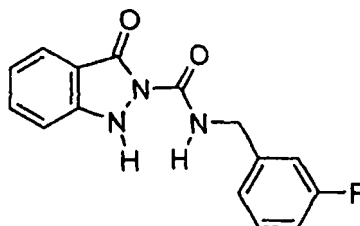
Ejemplo 22

25

3-Fluoro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

30

35



40

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-8 del título como un sólido blanco.

45

EMIEP *m/e* 286 (M+H)⁺.

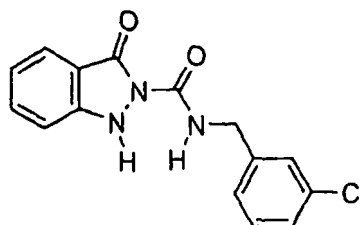
Ejemplo 23

50

3-Cloro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

55

60



65

8-9

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-9 del título como un sólido blanco.

EMIEP *m/e* 302 (M+H, ³⁵Cl)⁺. Análisis para C₁₅H₁₂ClN₃O₂: calculado: C, 59,71; H, 4,01; N, 13,93; hallado: C, 59,40; H, 3,83; N, 13,75.

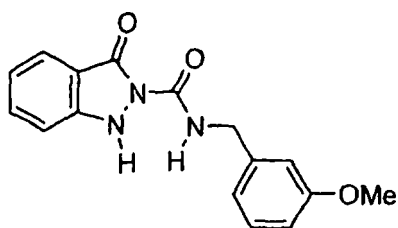
ES 2 330 636 T3

Ejemplo 24

3-Metoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10



15

8-10

20

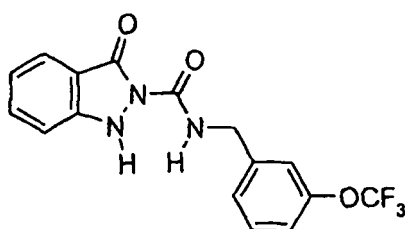
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-10 del título como un sólido blanco. *pf* 186,0-188,0°C; EMIEP *m/e* 298 (M+H)⁺. Análisis para C₁₆H₁₅N₃O₃: calculado: C, 64,64; H, 5,09; N, 14,13; hallado: C, 64,35; H, 4,90; N, 14,13.

Ejemplo 25

3-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

25

30



35

8-11

40

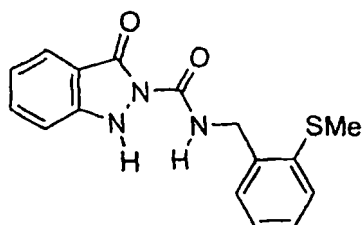
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-11 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 350 (M-H)⁻. Análisis para C₁₆H₁₂F₃N₃O₃: calculado: C, 54,71; H, 3,44; N, 11,96; hallado: C, 55,00; H, 3,51; N, 11,88.

Ejemplo 26

2-Metilsulfanil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

50

55



8-12

60

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-12 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 314 (M+H)⁺. Análisis para C₁₆H₁₅N₃O₂S: calculado: C, 61,32; H, 4,82; N, 13,41; hallado: C, 61,02; H, 4,75; N, 13,31.

65

ES 2 330 636 T3

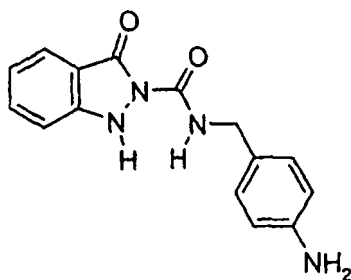
Ejemplo 27

4-Amino-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10

15



8-13

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-13 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 281 (M-H)⁻. Análisis para C₁₅H₁₄N₄O₂: calculado: C, 63,82; H, 5,00; N, 19,85; hallado: C, 63,47; H, 5,02; N, 19,58.

Ejemplo 28

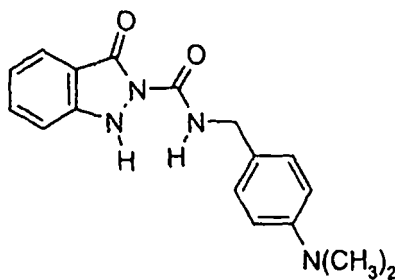
25

4-Dimetilamino-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

30

35

40



8-14

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-14 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 309 (M-H)⁻. Análisis para C₁₇H₁₈N₄O₂: calculado: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05; hallado: C, 65,50; H, 5,85; N, 18,01.

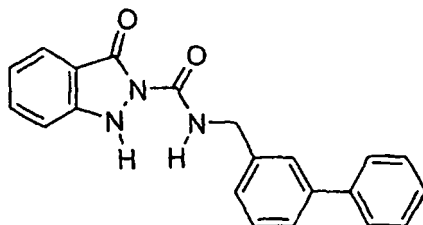
Ejemplo 29

50

(Bifenil-3-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

55

60



8-15

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-15 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 342 (M-H)⁻. Análisis para C₂₁H₁₇N₃O₂: calculado: C, 73,45; H, 4,99; N, 12,24; hallado: C, 73,07; H, 4,82; N, 12,09.

ES 2 330 636 T3

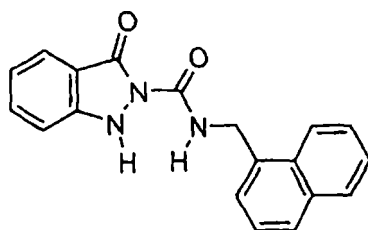
Ejemplo 30

(Naftalen-1-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10

15



8-16

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-16 del título como un sólido blanco.

EMIEP *m/e* 316 (M-H)⁻.

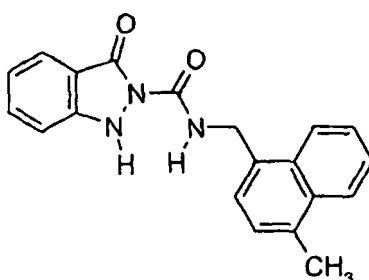
25 Ejemplo 31

(4-Metil-naftalen-1-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

30

35

40



8-17

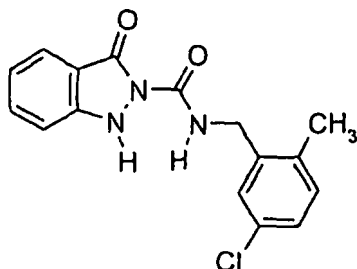
45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-17 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 330 (M-H)⁻. Análisis para C₂₀H₁₇N₃O₂: calculado: C, 72,49; H, 5,17; N, 12,68; hallado: C, 72,23; H, 5,10; N, 12,33.

Ejemplo 32

50 5-Cloro-2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

55

60

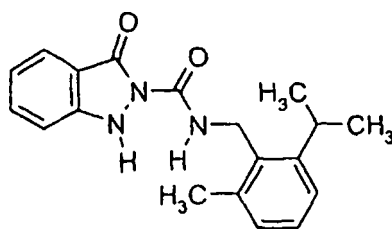


8-18

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 20, se obtiene el compuesto 8-18 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 316 [(M+H)⁺, ³⁵Cl], 318 [(M+H)⁺, ³⁷Cl]. Análisis para C₁₆H₁₄ClN₃O₂: calculado: C, 60,86; H, 4,47; N, 13,31; hallado: C, 60,73; H, 4,49; N, 13,21.

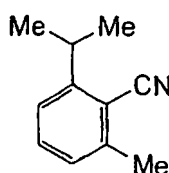
Ejemplo 33

2-Isopropil-6-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



8-19

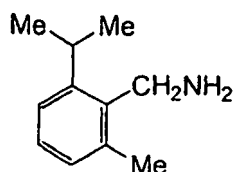
A. Preparación de 2-isopropil-6-metil-benzonitrilo



5-2

Se añade CuCN (7,80 g, 87,2 mmol) a una disolución de DMSO anhidro (70 ml) a 60°C para generar una disolución transparente, seguido a continuación por la adición de *t*-BuNO₂ (24,0 ml, 202 mmol) todo de una vez. Se añade gota a gota a la mezcla una disolución de 2-isopropil-6-metil-anilina (10,0 g, 67,0 mmol) en DMSO anhidro (30 ml), por medio de un embudo. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se deja en agitación durante 1 hora. Tras enfriar hasta 45°C, se trata la mezcla lentamente con HCl 5N (100 ml). Cinco minutos más tarde, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de realizar la extracción con EtOAc/hexano (1:1; 500 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se seca, se concentra *en vacío*, a continuación se somete a cromatografía en sílice (EtOAc al 0-5% en hexano) dando 8,43 g del nitrilo 5-2 bruto. IR(CHCl₃) 2220 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,38 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); EMIEP *m/e* 160 (M+H)⁺.

B. Preparación de 2-isopropil-6-metil-bencilamina

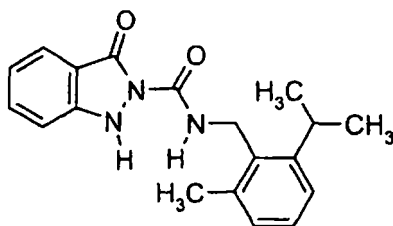


6-2

Al nitrilo 5-2 enfriado con hielo (7,74 g, 48,6 mmol) en Et₂O anhidro (20 ml) se le añade lentamente hidruro de litio y aluminio (1N en Et₂O, 97,2 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se extingue con MeOH hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se añade EtOAc (500 ml) y disolución saturada acuosa de sal de Rochelle y la mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente bajo nitrógeno durante 1 hora dando dos fases relativamente transparentes. Se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra, se somete el aceite bruto a cromatografía en sílice [EtOAc al 20% en hexano, a continuación (Me₃N 4,2 M en EtOH) al 1-2% en CHCl₃]. Se obtiene la amina 6-2 (3,78 g, rendimiento del 48%) como un aceite marrón. IR(CHCl₃) 3300(a) cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,55 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H); EMIEP *m/e* 164 (M+H)⁺.

ES 2 330 636 T3

C. Preparación de 2-isopropil-6-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

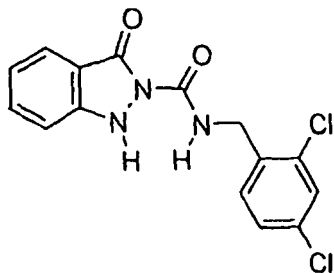


8-19

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-19 del título como un sólido blanco (rendimiento del 64%). EMIEP *m/e* 324 (M+H)⁺. Análisis para C₁₉H₂₁N₃O₂: calculado: C, 70,57; H, 6,55; N, 12,99; hallado: C, 70,72; H, 6,55; N, 12,90.

Ejemplo 34

2,4-Dicloro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

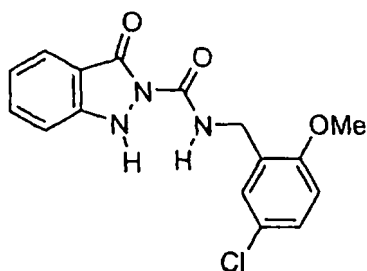


8-20

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-20 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 336 [(M+H)⁺, ³⁵Cl, ³⁵Cl], 338 [(M+H)⁺, ³⁵Cl, ³⁷Cl], 340 [(M+H)⁺; ³⁷Cl, ³⁷Cl].

Ejemplo 35

5-Cloro-2-metoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



8-21

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 20, se obtiene el compuesto 8-21 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 332 [(M+H)⁺, ³⁵Cl], 334 [(M+H)⁺, ³⁷Cl]. Análisis para C₁₆H₁₄ClN₃O₃: calculado: C, 57,93; H, 4,25; N, 12,67; hallado: C, 58,29; H, 4,05; N, 12,52.

ES 2 330 636 T3

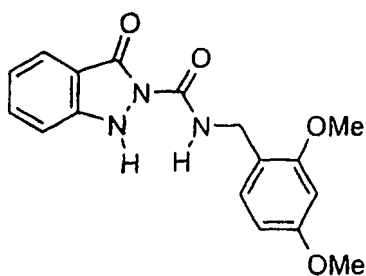
Ejemplo 36

2,4-Dimetoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10

15



8-22

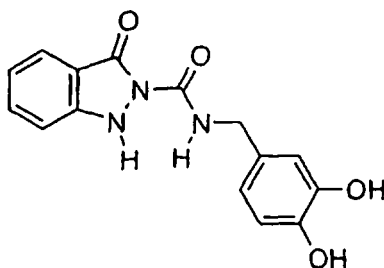
20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-22 del título como un sólido blanco (rendimiento del 75%). EMIEP *m/e* 326 (M-H)⁻. Análisis para C₁₇H₁₇N₃O₄: calculado: C, 62,38; H, 5,23; N, 12,84; hallado: C, 62,64; H, 5,20; N, 12,86.

Ejemplo 37

25 3,4-Dihidroxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

30

35



8-23

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-23 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 300 (M+H)⁺.

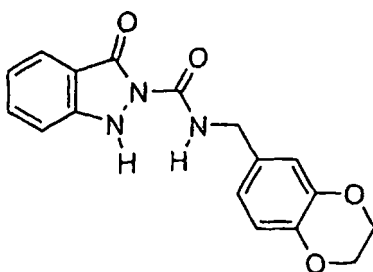
Ejemplo 38

45

(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

50

55



60

8-24

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-24 del título como un sólido blanco (rendimiento del 73%). EMIEP *m/e* 326 (M+H)⁺. Análisis para C₁₇H₁₅N₃O₄: calculado: C, 62,76; H, 4,65; N, 12,92; hallado: C, 62,79; H, 4,66; N, 12,86.

ES 2 330 636 T3

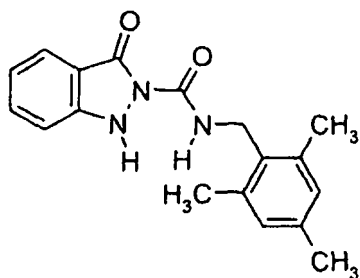
Ejemplo 39

2,4,6-Trimetil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10

15



8-25

20

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 20, se obtiene el compuesto 8-25 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 310 (M+H)⁺. Análisis para C₁₈H₁₉N₃O₂: calculado: C, 69,88; H, 6,19; N, 13,58; hallado: C, 69,67; H, 6,13; N, 13,53.

25

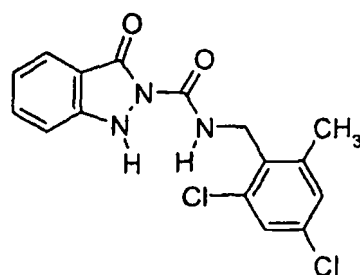
Ejemplo 40

4,6-Dicloro-2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

30

35

40



8-26

45

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-26 del título como un sólido blanco. EMDC *m/e* 349 (M⁺, ³⁵Cl, ³⁵Cl), 351 (M+, ³⁵Cl, ³⁷Cl), 353 (M⁺, ³⁷Cl, ³⁷Cl). Análisis para C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₂: calculado: C, 54,88; H, 3,74; N, 12,00; hallado: C, 54,50; H, 3,75; N, 11,72.

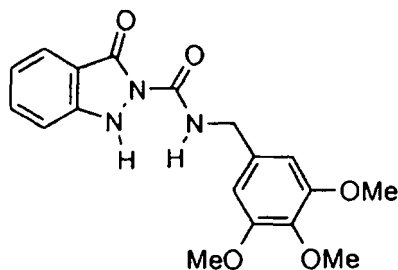
50

Ejemplo 41

3,4,5-Trimetoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

55

60



8-27

65

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-27 del título como un sólido blanco (rendimiento del 78%). EMIEP *m/e* 356 (M-H)⁻. Análisis para C₁₈H₁₉N₃O₅: calculado: C, 60,50; H, 5,36; N, 11,76; hallado: C, 60,48; H, 5,35; N, 11,73.

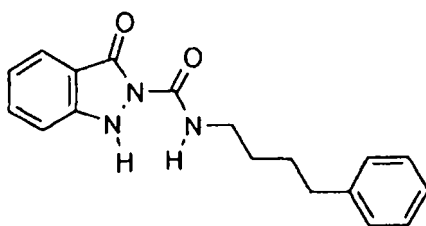
ES 2 330 636 T3

Ejemplo de referencia 42

(4-Fenil-butil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

5

10



15

8-28

20

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-28 del título como un sólido blanco (rendimiento del 76%). EMIEP *m/e* 310 (M+H)⁺. Análisis para C₁₈H₁₉N₃O₂: calculado: C, 69,88; H, 6,19; N, 13,58; hallado: C, 69,93; H, 6,11; N, 13,58.

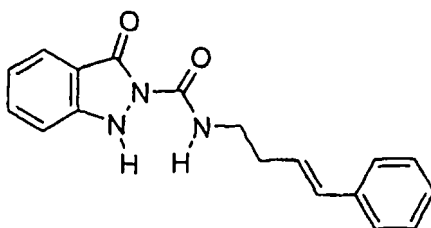
25

Ejemplo 43

(4-Fenil-but-3-enil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

30

35



40

8-29

45

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene el compuesto 8-29 del título como un sólido blanco (rendimiento del 56%). EMIEP *m/e* 308 (M+H)⁺.

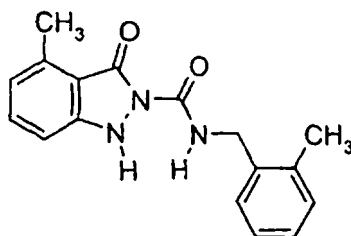
Ejemplo 44

2-Metil-bencilamida del ácido 4-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

50

55

60

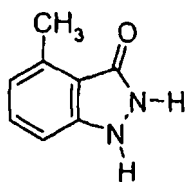


65

10-1

ES 2 330 636 T3

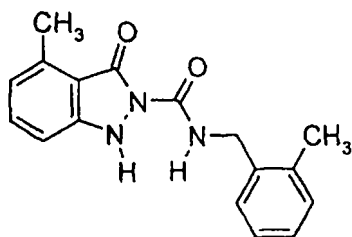
A. Preparación de 4-metil-1,2-dihidro-indazol-3-ona



9-1

Se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (103 ml), en un período de 10 minutos, a una suspensión agitada de ácido 2-amino-6-metil-benzoico (5,00 g, 33,1 mmol) en agua (56 ml) a -25°C , a continuación se añade gota a gota una disolución de nitrato de sodio (2,29 g, 33,1 mmol) en agua (28 ml) a la suspensión fría. La disolución transparente se deja en agitación durante 40 minutos a -25°C antes de añadirla en pequeñas porciones a una disolución agitada de cloruro de estaño(II) (37,6 g, 198 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (84 ml) a -35°C . La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a -30°C , a continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente y se la agita durante otras 16 horas. La mezcla se filtra y el sólido blanco se lava con THF frío (200 ml) y se seca bajo vacío dando el compuesto 9-1 del título (2,68 g, rendimiento del 55%) como un sólido blanco. EMDC m/e 148 (M)⁺.

B. Preparación de 2-metil-bencilamida del ácido 4-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

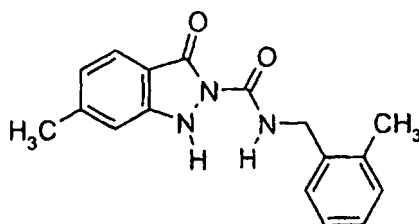


10-1

Se añade gota a gota 1-isocianatometil-2-metil-benceno (0,191 ml, 1,30 mmol) a una suspensión agitada de 4-metil-1,2-dihidro-indazol-3-ona 9-1 (200 mg, 1,35 mmol) en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se deja en agitación durante 1 hora. Tras la concentración y posterior cromatografía en sílice (gradiente de CH_3OH al 0-0,5% en CH_2Cl_2), se obtiene el compuesto 10-1 del título (119 mg, rendimiento del 31%) como un sólido blanco. EMIEP m/e 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

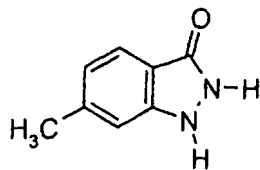
2-Metil-bencilamida del ácido 6-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



10-2

ES 2 330 636 T3

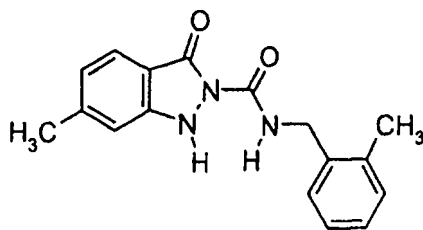
A. Preparación de 6-metil-1,2-dihidro-indazol-3-ona



9-2

Se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (42 ml), en un período de 10 minutos, a una suspensión agitada de ácido 2-amino-4-metil-benzoico (2,00 g, 13,2 mmol) en agua (25 ml) a -25°C , a continuación se añade gota a gota una disolución de nitrito de sodio (0,912 g, 13,2 mmol) en agua (11 ml) a la suspensión fría. La disolución transparente se deja en agitación durante 40 minutos a -25°C antes de añadirla en pequeñas porciones a una disolución agitada de cloruro de estaño(II) (15,0 g, 79,1 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (34 ml) a -35°C . La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a -30°C , a continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente y se la agita a esa temperatura durante otras 16 horas. La mezcla se filtra y el sólido blanco se lava con THF frío y se seca bajo vacío para dar una mezcla de ácido 2-hidrazino-4-metil-benzoico y el compuesto 9-2 del título (2,56 g). Se disuelve el sólido blanco (2,48 g) en metanol (150 ml) y la disolución se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno durante 2 días dando 2,33 g del compuesto 9-2 del título (rendimiento bruto del 100%).

B. Preparación de 2-metil-bencilamida del ácido 6-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

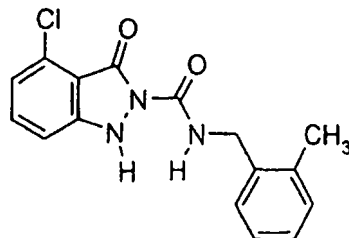


10-2

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 44, se obtiene el compuesto 10-2 del título como un sólido blanco (rendimiento del 39%). pf 235°C (desc); EMIEP *m/e* 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

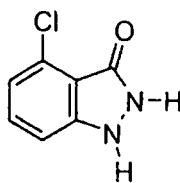
2-Metil-bencilamida del ácido 4-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



10-3

ES 2 330 636 T3

A. Preparación de 4-cloro-1,2-dihidro-indazol-3-ona



9-3

5

10

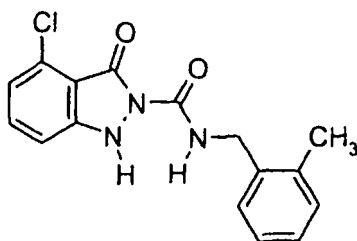
15

20

25

Se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (55 ml), en un período de 10 minutos, a una suspensión agitada de ácido 2-amino-6-cloro-benzoico (3,00 g, 17,2 mmol) en agua (30 ml) a 0°C. La mezcla resultante se enfría hasta -30°C antes de tratarla gota a gota con una disolución de nitrito de sodio (1,19 g, 17,2 mmol) en agua (15 ml). La disolución transparente se deja en agitación durante 40 min. a -25°C antes de añadirla en pequeñas porciones a una disolución agitada de cloruro de estaño(II) (19,5 g, 103 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (44 ml) a -35°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a -30°C, a continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente y se la agita a esa temperatura durante otras 16 horas. La mezcla se filtra y el sólido blanco se lava con una pequeña cantidad de THF frío y se seca bajo vacío dando 2,82 g del compuesto 9-2 del título (rendimiento bruto del 97%). EMIEP *m/e* 169 [(M+H)⁺, ³⁵Cl], 171 [(M+H)⁺, ³⁷Cl].

B. Preparación de 2-metil-bencilamida del ácido 4-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



10-3

30

35

40

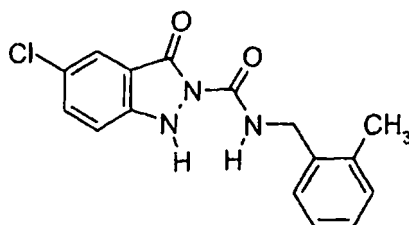
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 44, se obtiene el compuesto 10-3 del título como un sólido blanco (rendimiento del 48%). EMIEP *m/e* 314 [(M-H)⁻, ³⁵Cl], 316 [(M-H)⁻, ³⁷Cl].

45

Ejemplo 47

2-Metil-bencilamida del ácido 5-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

50



10-4

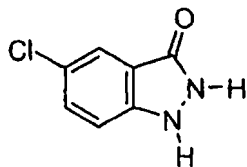
55

60

65

ES 2 330 636 T3

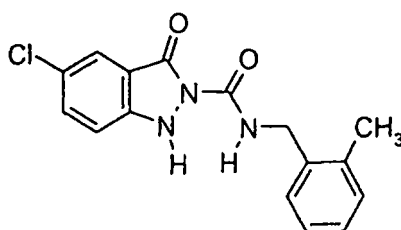
A. Preparación de 5-cloro-1,2-dihidro-indazol-3-ona



9-4

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 45, se obtiene el compuesto 9-4 del título como un sólido (rendimiento bruto del 70%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,69 (s a, 2H).

B. Preparación de 2-metil-bencilamida del ácido 5-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

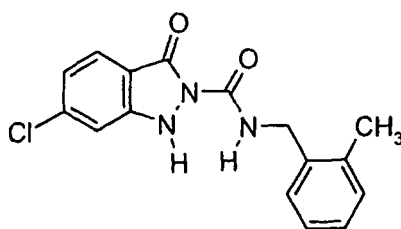


10-4

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 44, se obtiene el compuesto 10-4 del título como un sólido blanco (rendimiento del 51%). EMIEP *m/e* 316 [(M+H) $^+$, ^{35}Cl], 318 [(M+H) $^+$, ^{37}Cl]. Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$: calculado: C, 60,86; H, 4,47; N, 13,31; hallado: C, 60,74; H, 4,46; N, 13,16.

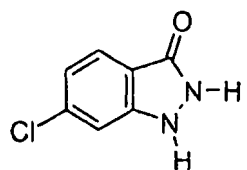
Ejemplo 48

2-Metil-bencilamida del ácido 6-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



10-5

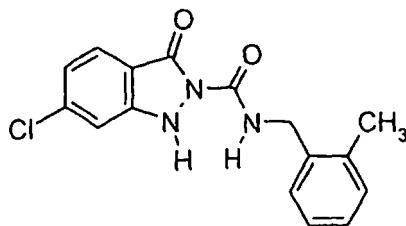
A. Preparación de 6-cloro-1,2-dihidro-indazol-3-ona



9-5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 45, se obtiene el compuesto 9-5 del título como un sólido (rendimiento bruto del 94%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,50 (s a, 2H).

B. Preparación de 2-metil-bencilamida del ácido 6-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



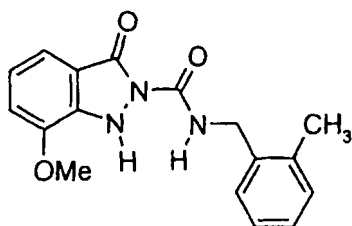
10-5

15

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 44, se obtiene el compuesto 10-5 del título como un sólido blanco (rendimiento del 44%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,31 (s, 3H), 4,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,11-7,31 (m, 6H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,98 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 11,62 (s, 1H).

Ejemplo 49

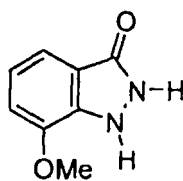
25 2-Metil-bencilamida del ácido 7-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



10-6

40

A. Preparación de 7-metoxi-1,2-dihidro-indazol-3-ona



9-6

55

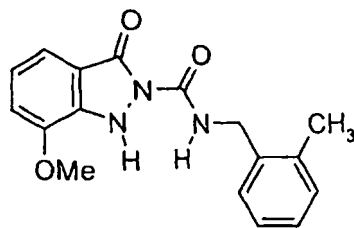
60 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 45, se obtiene el compuesto 9-6 del título como un sólido. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 3,87 (s, 3H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,74 (s a, 1H).

65

65

ES 2 330 636 T3

B. Preparación de 2-metil-bencilamida del ácido 7-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

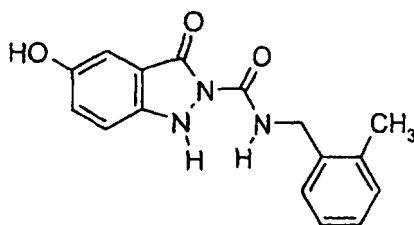


10-6

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 44, se obtiene el compuesto 10-6 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 312 (M+H)⁺.

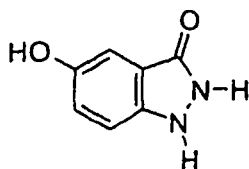
Ejemplo 50

2-Metil-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



10-7

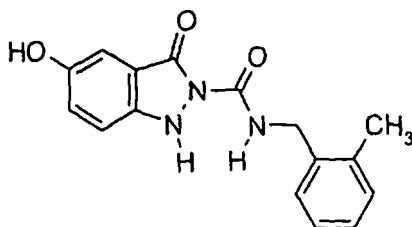
A. Preparación de 5-hidroxi-1,2-dihidro-indazol-3-ona



9-7

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 45, se obtiene el compuesto 9-7 del título como un sólido (rendimiento bruto del 94%).

B. Preparación de 2-metil-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico



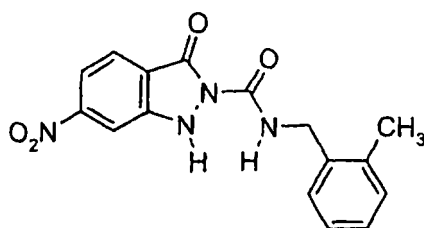
10-7

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 44, se obtiene el compuesto 10-7 del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H), 4,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,13-7,19 (m, 5H), 7,24-7,27 (m, 1H), 9,07 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

ES 2 330 636 T3

Ejemplo 51

2-Metil-bencilamida del ácido 5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico

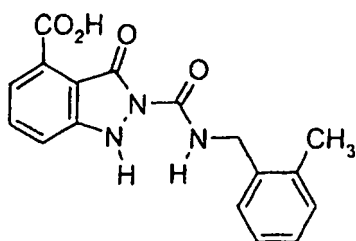


10-8

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 44, se obtiene el compuesto 10-8 del título como un sólido naranja (rendimiento del 62%). EMIEP *m/e* 325 (M-H)⁻; Análisis para C₁₆H₁₄N₄O₄·2H₂O: calculado: C, 58,25; H, 4,40; N, 16,98; hallado: C, 58,45; H, 4,27; N, 16,79.

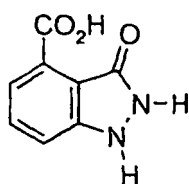
Ejemplo 52

Ácido 2-(2-Metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico



12-1

A. Preparación de ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

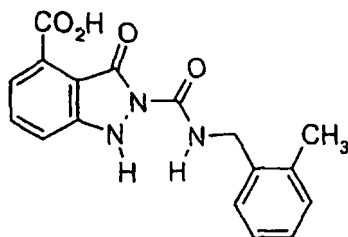


11-1

Se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (220 ml), en un período de 10 minutos, a una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 3-amino-ftálico (15,3 g, 70,3 mmol) en agua (80 ml) a -10°C. La mezcla fría resultante se trata gota a gota con una disolución de nitrito de sodio (4,86 g, 70,3 mmol) en agua (60 ml). La disolución transparente se deja en agitación durante 1 hora a -10°C antes de añadirla en pequeñas porciones, durante un período de 15 minutos, a una disolución agitada de cloruro de estaño(II) (79,8 g, 420 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (179 ml) a -10°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a -10°C, a continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente y se la agita a esa temperatura durante otras 16 horas. Tras la filtración y el secado bajo vacío, se obtienen 11,0 g del compuesto 11-1 del título (rendimiento del 88%) como un sólido blanco. *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 179 (M+H)⁺; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,49 (dd, *J* = 8,3 y 7,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 12,14 (s a, 1H).

ES 2 330 636 T3

B. Preparación de ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

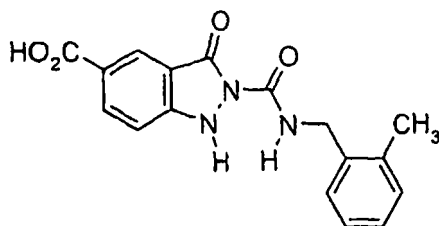


12-1

Se añade gota a gota 1-isocianatometil-2-metil-benceno (0,095 ml, 0,68 mmol) a una suspensión agitada de ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico 11-1 (121 mg, 0,681 mmol) en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se deja en agitación durante 16 horas. Tras la concentración y la posterior cromatografía en sílice (HOAc al 0,1% y CH₃OH al 0,5% en CHCl₃), se obtiene el compuesto 12-1 del título (85,4 mg, rendimiento del 39%) como un sólido blanco. *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 326 (M+H)⁺. Análisis para C₁₇H₁₅N₃O₄: calculado: C, 62,76; H, 4,65; N, 12,92; hallado: C, 62,38; H, 4,35; N, 12,68.

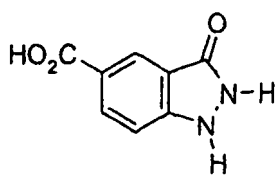
Ejemplo 53

Ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-carboxílico



12-2

A. Preparación del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-carboxílico

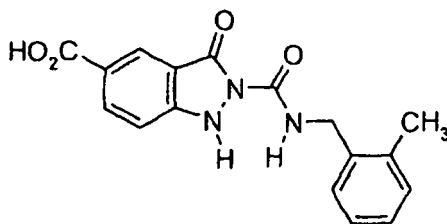


11-2

Se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a una suspensión agitada de ácido 4-amino-isoftálico (0,855 g, 4,71 mmol) en agua (45 ml)/THF (5 ml) a -10°C. La mezcla fría resultante se trata gota a gota con una disolución de nitrito de sodio (0,325 g, 4,71 mmol) en agua (5 ml). La disolución transparente se deja en agitación durante 2 horas a -10°C antes de añadirla en pequeñas porciones, durante un período de 10 minutos, a una disolución agitada de cloruro de estaño(II) (5,33 g, 28,1 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (12 ml) a -10°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a -10°C, a continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente y se la agita a esa temperatura durante otra hora. Tras la filtración y el secado bajo vacío, el sólido blanco se disuelve en DMF (20 ml) y la disolución se calienta a 120°C durante 2 horas. A continuación la mezcla se concentra hasta una disolución de 5 ml a 50°C bajo vacío y se diluye con xileno formándose una suspensión blanca. Tras la filtración y el secado en vacío, se obtienen 803 mg del compuesto 11-2 del título (rendimiento del 96%) como un sólido blanco. *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 179 (M+H)⁺; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 11,92 (s a, 1H).

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-carboxílico

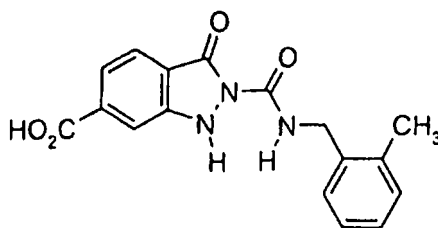


12-2

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 52, se obtiene el compuesto 12-2 del título como un sólido blanco (rendimiento del 25%). $pf > 250^{\circ}C$; EMIEP m/e 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

Ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-carboxílico

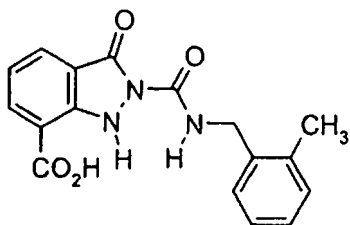


12-3

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53, se obtiene el compuesto 12-3 del título como un sólido blanco. $pf > 25,0^{\circ}C$; RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 2,32 (s, 3H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 9,06 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 11,65 (s a, 1H).

Ejemplo 55

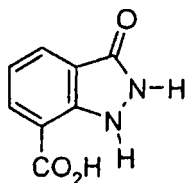
Ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



12-4

ES 2 330 636 T3

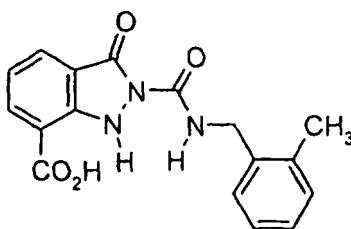
A. Preparación del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



11-4

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 52, se obtiene el compuesto 11-4 del título como un sólido blanco (rendimiento bruto del 94%). $pf > 250^{\circ}C$; RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 7,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 11,58 (s a, 1H).

B. Preparación del ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoyl)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

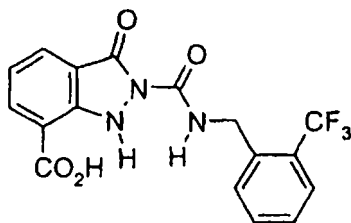


12-4

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 52, se obtiene el compuesto 12-4 del título como un sólido blanco (rendimiento del 50%). $pf > 25,0^{\circ}C$; EMIEP m/e 326 (M+H) $^+$.

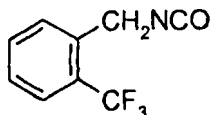
Ejemplo 56

Ácido 3-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilcarbamoyl)-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



12-5

A. Preparación de 1-isocianatometil-2-trifluorometil-benceno

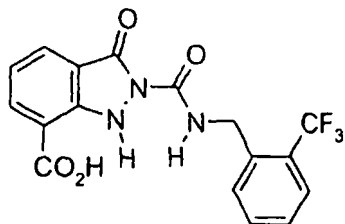


7-1

Se añade gota a gota una disolución de 2-trifluorometil-bencilamina (1,00 g, 5,71 mmol) y esponja de protones (2,45 g, 11,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) a una disolución agitada de trifosgeno (678 mg, 2,28 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) a $0^{\circ}C$. La disolución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Tras diluir con CH_2Cl_2 (20 ml) se lava la mezcla con HCl 1N (15 x 2 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra dando el isocianato 7-1 deseado (1,07 g, rendimiento bruto del 93%) como un aceite. RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 4,02 (s, 2H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 3-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

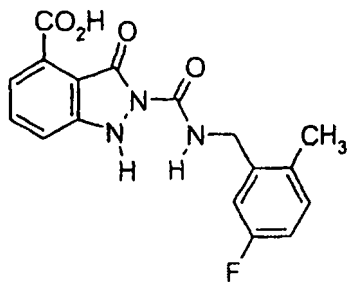


12-5

Se añade una disolución de 1-isocianatometil-2-trifluorometil-benceno 7-1 (1,07 g, 5,32 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a una suspensión agitada del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 11-4 (700 mg, 3,93 mmol) en DMF anhidro (15 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución resultante se deja en agitación durante 2 horas. A continuación se trata la disolución gota a gota con disolución de HCl 0,5 N (20 ml) formándose una suspensión blanca. Tras la filtración y el secado en vacío a 50°C, se obtienen 855 mg del compuesto 12-5 del título como un sólido blanco (rendimiento del 57%). EMIEP *m/e* 380 (M+H)⁺.

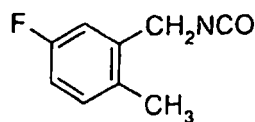
Ejemplo 57

Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico



12-6

A. Preparación de 4-fluoro-2-isocianatometil-1-metil-benceno

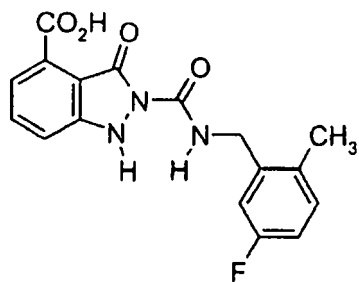


7-2

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se sintetiza el compuesto 7-2 del título a partir de 5-fluoro-2-metil-bencilamina como un aceite y se usa para la siguiente reacción.

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

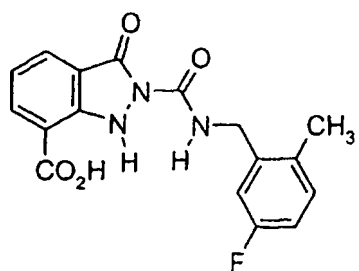


12-6

Se añade una disolución de 4-fluoro-2-isocyanatometil-1-metil-benceno 7-2 (313 mg, 1,89 mmol) en DMF anhidro (2,5 ml) a una disolución agitada del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico 11-1 (337 mg, 1,89 mmol) en DMF anhidro (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución resultante se deja en agitación durante 12 horas. A continuación se concentra la disolución bajo vacío y el producto bruto se trata con CH₃OH/CH₂Cl₂ para generar una suspensión. Se recoge el sólido por filtración. A continuación se disuelve el sólido en DMF y se añade agua para precipitar el producto. Tras la filtración y el secado en vacío a 50°C, se obtiene el compuesto 12-6 del título como un sólido blanco. *pf* 230°C (dec). EMIEP *m/e* 344 (M+H)⁺. Análisis para C₁₇H₁₄FN₃O₂·0,2H₂O: calculado: C, 58,70; H, 4,20; N, 12,08; hallado: C, 58,42; H, 3,88; N, 12,33.

Ejemplo 58

Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

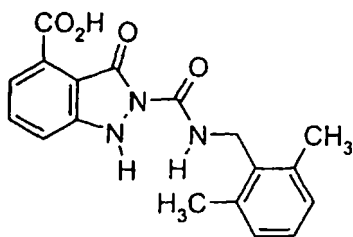


12-7

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, se obtiene el compuesto 12-7 del título como un sólido blanco. *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

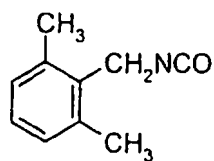
Ácido 2-(2,6-dimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico



12-8

ES 2 330 636 T3

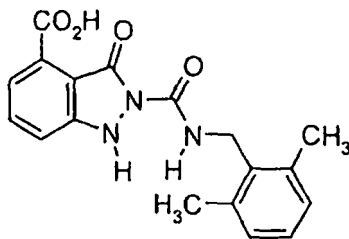
A. Preparación de 2-isocianatometil-1,3-dimetil-benceno



7-3

Seguendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se sintetiza el compuesto 7-3 del título a partir de 2,6-dimetil-bencilamina como un aceite (rendimiento del 83%) y se usa para la siguiente reacción.

B. Preparación del ácido 2-(2,6-dimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

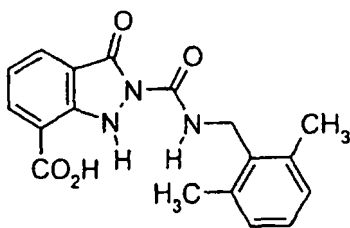


12-8

Seguendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 52, se obtiene el compuesto 12-8 del título como un sólido (rendimiento del 27%). pf > 250°C; EMIEP *m/e* 338 (M-H)⁻.

Ejemplo 60

Ácido 2-(2,6-dimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



12-9

Seguendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 52, el compuesto del título 12-9 se obtiene como un sólido (rendimiento del 37%). pf >250°C; EMIEP *m/e* 340 (M+H)⁺.

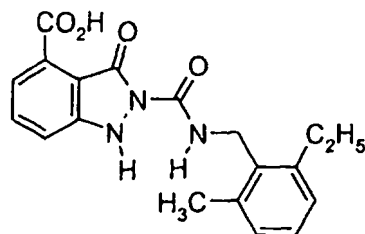
Ejemplo 61

Ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

5

10

15

**12-10**

20

A. Preparación de 1-etil-2-isocianatometil-3-metil-benceno

25

30

**7-4**

35

Se sintetiza 2-etil-6-metil-bencilamina 6-4 por medio de la reducción de 2-etil-6-metil-benzonitrilo con LiAlH_4 según al procedimiento descrito en la Parte B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-4 del título como un aceite (rendimiento del 91%) a partir del compuesto 6-4. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,69 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

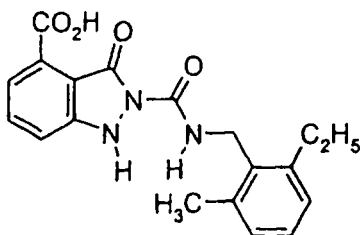
40

B. Preparación del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

45

50

55

**12-10**

60

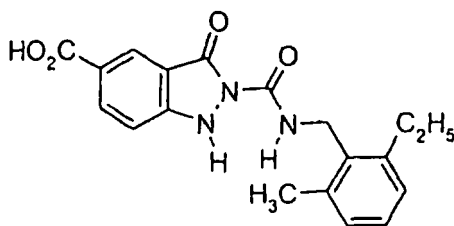
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 52, se obtiene el compuesto 12-10 del título como un sólido (rendimiento del 31%). $\text{pf} > 250^\circ\text{C}$; EMIEP m/e 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65

ES 2 330 636 T3

Ejemplo 62

Ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-carboxílico

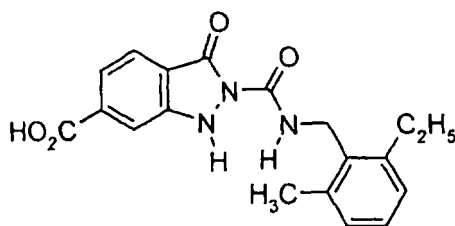


12-11

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61, se obtiene el compuesto 12-11 del título como un sólido. *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

Ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-carboxílico

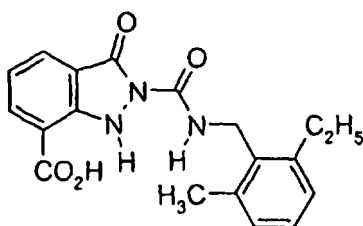


12-12

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61, se obtiene el compuesto 12-12 del título como un sólido. *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

Ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



12-13

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61, se obtiene el compuesto 12-13 del título como un sólido (rendimiento del 39%). *pf* > 50°C; EMIEP *m/e* 354 (M+H)⁺. Análisis para C₁₉H₁₉N₃O₄: calculado: C, 64,58; H, 5,42; N, 11,89; hallado: C, 64,36; H, 5,39; N, 11,81.

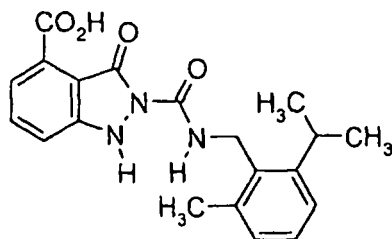
Ejemplo 65

Ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

5

10

15

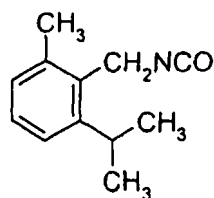
**12-14**

20

A. Preparación de 2-isocianatometil-1-isopropil-3-metil-benceno

25

30

**7-5**

35

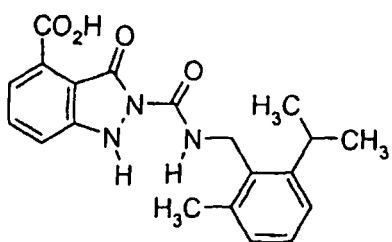
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-5 del título a partir de 2-isopropil-6-metil-bencilamina 6-2 como un aceite (rendimiento del 99%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,24 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H).

40

B. Preparación del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

45

50

**12-14**

55

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 52, se obtiene el compuesto 12-14 del título como un sólido (rendimiento del 69%). EMIEP *m/e* 368 (M+H) $^+$.

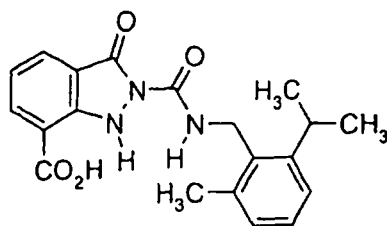
60

65

ES 2 330 636 T3

Ejemplo 66

Ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

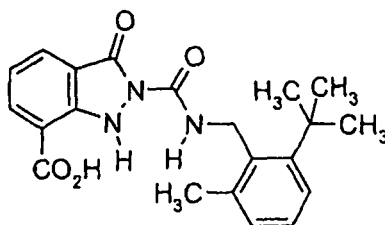


12-15

Se añade 2-isocianatometil-1-isopropil-3-metil-benceno 7-5 (4,12 g, 21,8 mmol) a una suspensión agitada del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 11-4 (2,58 g, 14,5 mmol) en DMF anhidro (90 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la disolución transparente resultante se deja en agitación durante 1,5 horas. Se trata la disolución en pequeñas porciones con HCl 1N (25 ml) para formar una suspensión, seguido a continuación por la adición de agua (100 ml). Se recoge el sólido blanco por medio de filtración y se seca a 50°C en una estufa de vacío. Se obtiene un total de 4,69 g del compuesto 12-15 del título (rendimiento del 88%). EMIEP *m/e* 368 (M+H)⁺. Análisis para C₂₀H₂₁N₃O₄: calculado: C, 65,38; H, 5,76; N, 11,44; hallado: C, 64,99; H, 5,87; N, 11,25.

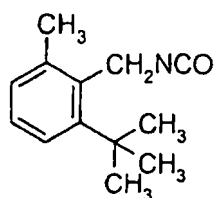
Ejemplo 67

Ácido 2-(2-terc-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



12-16

A. Preparación de 1-terc-butil-2-isocianatometil-3-metil-benceno



7-6

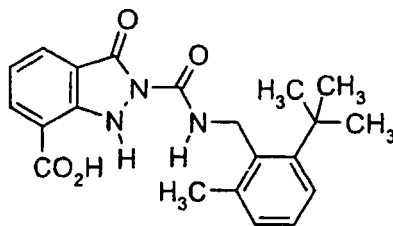
Se sintetiza 2-terc-butil-6-metil-bencilamina 6-5 a partir de 2-terc-butil-6-metil-benzobromuro según el procedimiento descrito en las Partes A y B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-6 del título como un aceite a partir del compuesto 6-5 (rendimiento del 90%) y se usa para la siguiente reacción.

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 2-(2-*terc*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico

5

10



12-16

15

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 66, se obtiene el compuesto 12-16 del título como un sólido (rendimiento del 85%). EMIEP *m/e* 382 (M+H)⁺.

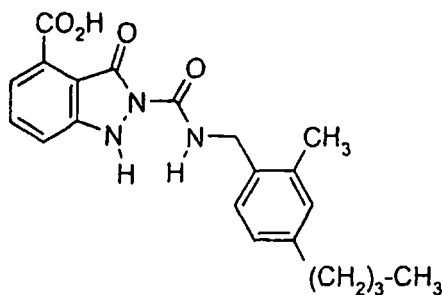
20

Ejemplo 68

Ácido 2-(4-butil-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico

25

30



35

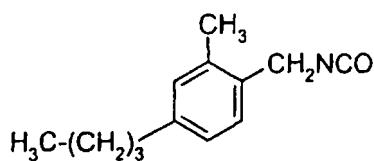
12-17

40

A. Preparación de 4-butil-1-isocianatometil-2-metil-benceno

45

50



7-7

55

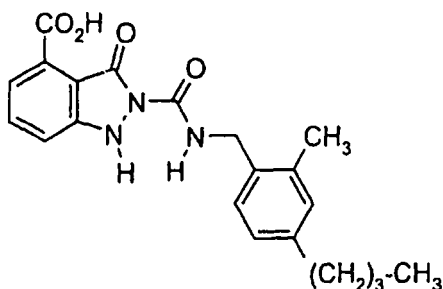
Se sintetiza 4-butil-2-metil-bencilamina 6-6 a partir de 4-butil-2-metil-benzonitrilo según el procedimiento descrito en la Parte B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-7 del título como un aceite a partir del compuesto 6-6 (rendimiento del 88%) y se usa para la siguiente reacción.

60

65

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 2-(4-butil-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

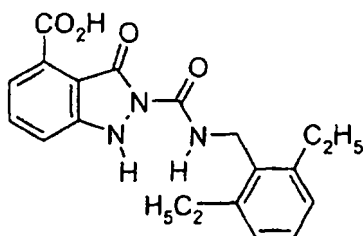


12-17

Se añade 4-butil-1-isocianatometil-2-metil-benceno 7-7 (0,146 ml, 0,842 mmol) a una suspensión agitada del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 11-1 (150 mg, 0,842 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla resultante se deja en agitación durante 16 horas. Tras la concentración se suspende el sólido húmedo en CHCl_3 antes de recogerlo por medio de filtración para recuperar 45 mg de 11-1 de partida. El filtrado se concentra y se somete a cromatografía en sílice (HOAc al 0,1% y CH_3OH al 0,5% en CHCl_3) para dar 36,6 mg del compuesto del título 12-17 como un sólido amarillento (rendimiento del 11%). pf 173,0-175,0°C; EMIEP *m/e* 382 (M+H)⁺. Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: calculado: C, 66,13; H, 6,08; N, 11,02; hallado: C, 65,87; H, 5,80; N, 10,85.

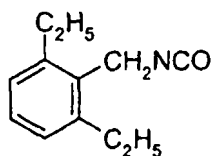
Ejemplo 69

Ácido 2-(2,6-dietil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico



12-18

A. Preparación de 1,3-dietil-2-isocianatometil-benceno



7-8

Se sintetiza 2,6-dietil-bencilamina 6-7 a partir de 2-bromo-1,3-dietil-benceno según el procedimiento descrito en las Partes A y B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-8 del título como un aceite a partir del compuesto 6-7 (rendimiento del 100%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 6H), 2,68 (q, $J = 7,8$ Hz, 4H), 4,54 (s, 2H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H).

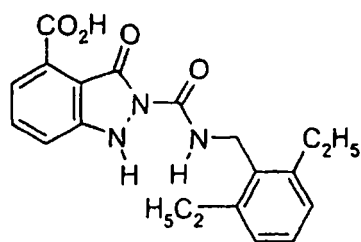
ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 2-(2,6-diethyl-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

5

10

15



12-18

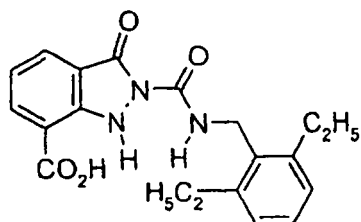
20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 68, se obtiene el compuesto 12-18 del título como un sólido blanco (rendimiento del 57%). $pf > 250^{\circ}C$; EMIEP m/e 368 (M+H)⁺. Análisis para C₂₀H₂₁N₃O₄: calculado: C, 65,38; H, 5,76; N, 11,44; hallado: C, 65,18; H, 5,76; N, 11,32.

Ejemplo 70

25 *Ácido 2-(2,6-diethyl-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico*

30

35



12-19

40

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 69, se obtiene el compuesto 12-19 del título como un sólido blanco (rendimiento del 42%). $pf > 250^{\circ}C$; EMIEP m/e 368 (M+H)⁺. Análisis para C₂₀H₂₁N₃O₄: calculado: C, 65,38; H, 5,76; N, 11,44; hallado: C, 65,55; H, 5,86; N, 11,47.

45

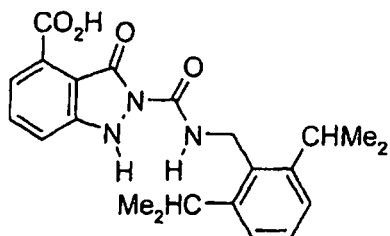
Ejemplo 71

50 *Ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico*

50

55

60

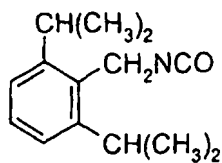


12-20

65

ES 2 330 636 T3

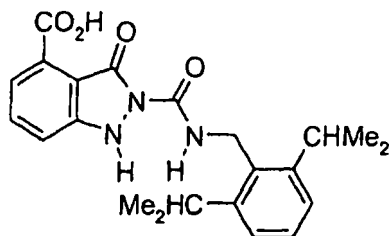
A. Preparación de 1,3-diisopropil-2-isocianatometil-benceno



7-9

Se sintetiza 2,6-diisopropil-bencilamina 6-8 a partir de 2-bromo-1,3-diisopropilbenceno según el procedimiento descrito en las Partes A y B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-9 del título como un aceite a partir del compuesto 6-8 (rendimiento del 87%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H), 3,23 (h, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

B. Preparación del ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

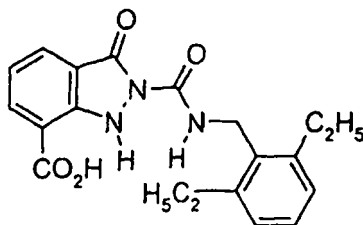


12-20

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 68, se obtiene el compuesto 12-20 del título como un sólido amarillento (rendimiento del 15%). EMIEP m/e 396 (M+H) $^+$. Análisis para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: calculado: C, 66,82; H, 6,37; N, 10,63; hallado: C, 66,46; H, 6,35; N, 10,60.

Ejemplo 72

Ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



12-21

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 71, se obtiene el compuesto 12-21 del título como un sólido blanco (rendimiento del 33%). $\text{pf} > 250^\circ\text{C}$; EMIEP m/e 396 (M+H) $^+$. Análisis para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: calculado: C, 66,82; H, 6,37; N, 10,63; hallado: C, 66,51; H, 6,28; N, 10,59.

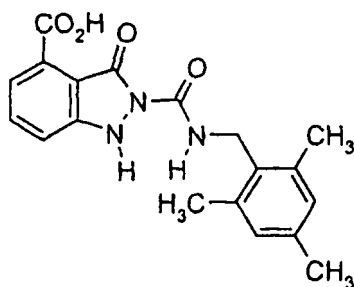
Ejemplo 73

Ácido 2-(2,4,6-trimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

5

10

15



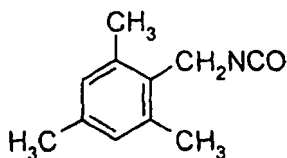
12-22

20

A. Preparación de 2-isocianatometil-1,3,5-trimetil-benceno

25

30



7-10

35

Se sintetiza 2,4,6-trimetil-bencilamina 6-9 a partir de 2-bromo-1,3,5-trimetilbenceno según el procedimiento descrito en las Partes A y B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-10 del título como un aceite a partir del compuesto 6-9 (rendimiento del 84%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,27 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 4,40 (s, 2H), 6,88 (s, 2H).

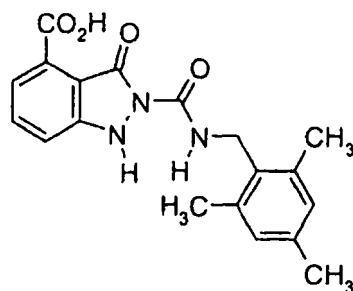
40

B. Preparación del ácido 2-(2,4,6-trimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

45

50

55



12-22

60

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 68, se obtiene el compuesto 12-22 del título como un sólido blanco (rendimiento del 45%). EMIEP m/e 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65

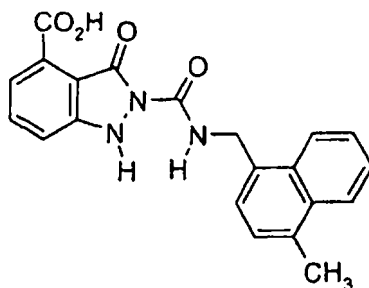
Ejemplo 74

Ácido 2-[(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

5

10

15



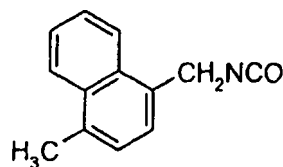
12-23

20

A. Preparación de 1-isocianatometil-4-metil-naftaleno

25

30



7-10

35

40

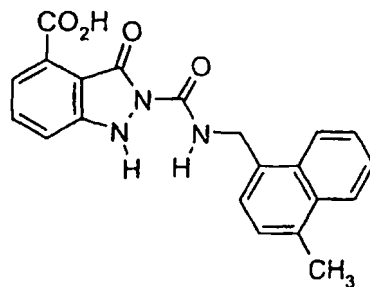
Se sintetiza (4-metil-naftalen-1-il)-metilamina 6-10 a partir de 4-metilnaftalen-1-carbonitrilo según el procedimiento descrito en la Parte B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se obtiene el compuesto 7-10 del título como un aceite a partir del compuesto 6-10 (rendimiento del 96%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,64 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 8,05-8,08 (m, 2H).

B. Preparación del ácido 2-[(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

45

50

55



12-23

60

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 68, se obtiene el compuesto 12-23 del título como un sólido amarillento (rendimiento del 24%). EMIEP m/e 376 (M+H) $^+$.

65

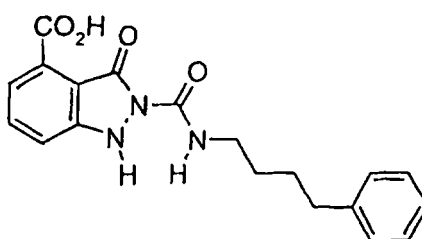
ES 2 330 636 T3

Ejemplo 75

Ácido 3-oxo-2-(4-fenil-butilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

5

10

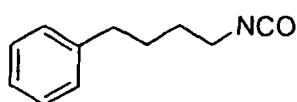


15

12-24

A. Preparación de (4-isocianato-butil)-benceno

20



25

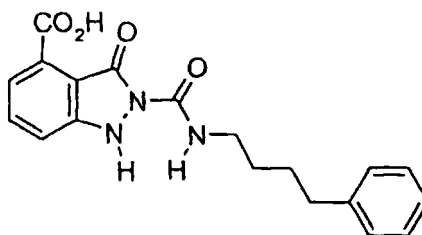
7-12

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se sintetiza el compuesto 7-12 del título a partir de 4-fenil-butilamina como un aceite (rendimiento del 81%) y se usa para la siguiente reacción.

30

B. Preparación del ácido 3-oxo-2-(4-fenil-butilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

35



40

12-24

45

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 68, se obtiene el compuesto 12-24 del título como un sólido blanco (rendimiento del 34%). $pf > 250^{\circ}C$; EMIEP m/e 354 (M+H)⁺. Análisis para C₁₉H₁₉N₃O₄: calculado: C, 64,58; H, 5,42; N, 11,89; hallado: C, 64,42; H, 5,42; N, 11,88.

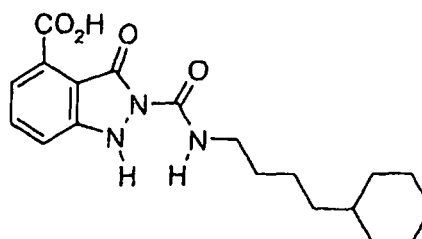
50

Ejemplo 76

Ácido 2-(4-ciclohexil-butilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

55

60



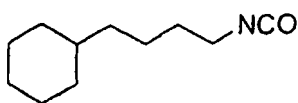
65

12-25

ES 2 330 636 T3

A. Preparación de (4-isocianato-butil)-ciclohexano

5



7-13

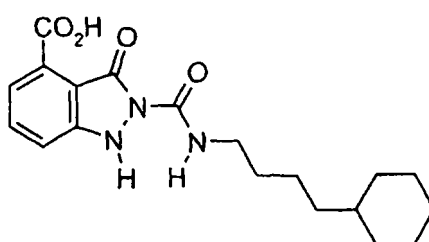
10

Se sintetiza 4-ciclohexil-butilamina a partir de 4-ciclohexil-butironitrilo según el procedimiento descrito en la Parte B del Ejemplo 33. A continuación, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se convierte 4-ciclohexilbutilamina en el compuesto del título 7-13 como un aceite (rendimiento del 91%) y se usa para la siguiente reacción.

15

B. Preparación del ácido 2-(4-ciclohexil-butilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

20



25

12-25

30

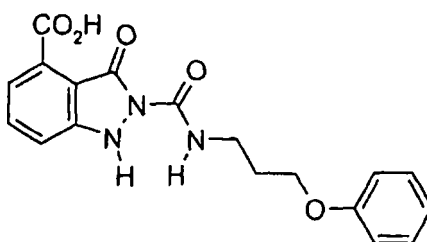
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 68, se obtiene el compuesto 12-25 del título como un sólido blanco. *mp* 196,0-198,0°C; EMIÉP *m/e* 360 (M+H)⁺. Análisis para C₁₉H₂₅N₃O₄·0,1H₂O: calculado: C, 63,18; H, 7,03; N, 11,63; hallado: C, 62,96; H, 6,93; N, 11,45.

35

Ejemplo 77

Ácido 3-oxo-2-(3-fenoxi-propilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

40



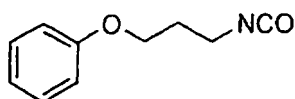
45

12-26

50

A. Preparación de (3-isocianato-propoxi)-benceno

55



60

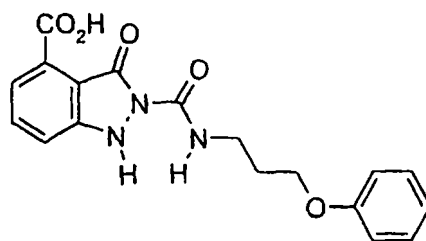
7-14

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 56, se sintetiza el compuesto 7-14 del título a partir de 3-fenoxi-propilamina como un aceite (rendimiento del 95%) y se usa para la siguiente reacción.

65

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 3-oxo-2-(3-fenoxi-propilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

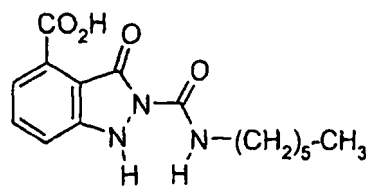


12-26

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 68, se obtiene el compuesto 12-26 del título como un sólido blanco. *pf* 206,0-208,0°C; *EMIEP m/e* 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

Ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

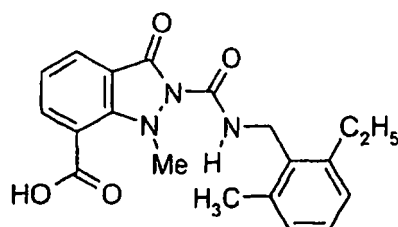


12-27

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 52, se obtiene el compuesto 12-27 del título como un sólido blanco (rendimiento del 40%). *pf* >250°C; *EMIEP m/e* 304 (M-H)⁻.

Ejemplo 79

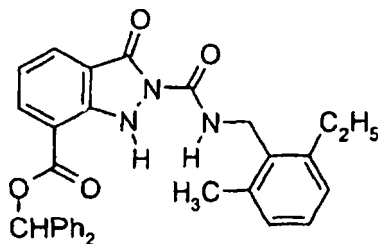
Ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



15-1

ES 2 330 636 T3

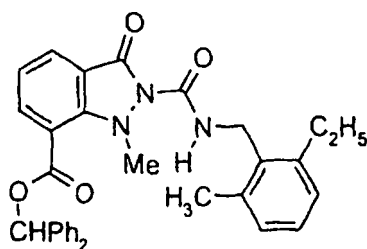
A. Preparación de benzhidriléster del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



13

Se añade gota a gota una disolución de difenildiazometano (646 mg, 3,32 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a una suspensión agitada del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 12-13 (1,12 g, 3,17 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se deja en agitación durante 1 hora. La disolución transparente se concentra y el producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de CH_3OH al 0-0,5% en CHCl_3) para dar 1,38 g del compuesto del título 13 (rendimiento del 84%) como una espuma blanca. EMIEP *m/e* 520 (M+H)⁺. Análisis para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: calculado: C, 73,97; H, 5,63; N, 8,09; hallado: C, 74,28; H, 5,90; N, 7,95.

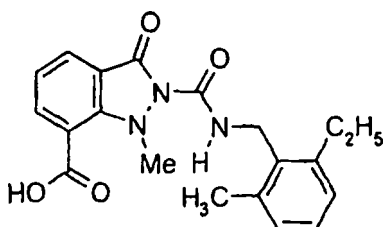
B. Preparación de benzhidril éster del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



14-1

Se añade gota a gota (trimetilsilil)diazometano (0,42 ml, 2M en hexano) a una disolución agitada de benzhidril éster del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 13 (424 mg, 0,816 mmol) en CH_3OH (5 ml)/ CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se deja en agitación durante 4 horas. La disolución se concentra y el producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de EtOAc al 1-20% en hexano) para dar 309 mg del compuesto 14-1 del título (rendimiento del 71%) como una espuma blanca. EMIEP *m/e* 534 (M+H)⁺. Análisis para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$: calculado: C, 74,28; H, 5,86; N, 7,87; hallado: C, 73,89; H, 5,74; N, 7,65.

C. Preparación del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



15-1

Se hace burbujear lentamente cloruro de hidrógeno gas a través de una disolución agitada de benzhidril éster del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 14-1 (280 mg, 0,525 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a temperatura ambiente durante unos pocos minutos y la disolución resultante se deja en agitación durante 1 hora. Tras la concentración, el producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de HOAc/ CH_3OH / CHCl_3 0,1/0,5/99,4 hasta 0,5/1/98,5) dando 135 mg del compuesto 15-1 del título (rendimiento del 70%) como un sólido blanco. pf > 250°C; EMIEP *m/e* 368 (M+H)⁺.

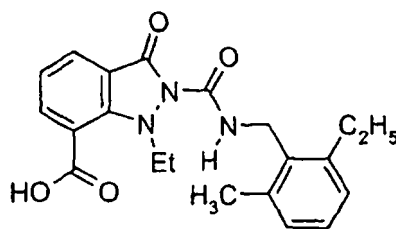
ES 2 330 636 T3

Ejemplo 80

Ácido 1-etil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

5

10



15

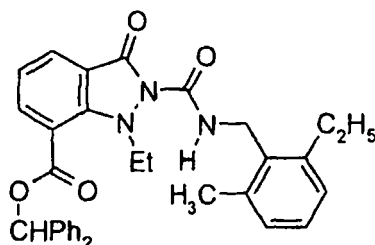
15-2

20

A. Preparación de benzhidril éster del ácido 1-etil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

25

30



35

14-2

40

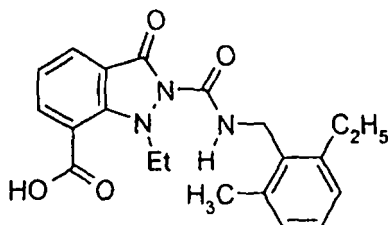
Se añaden yoduro de etilo (0,52 ml, 6,5 mmol) y carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmol) sucesivamente a una disolución agitada de benzhidril éster del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 13 (83,6 mg, 0,161 mmol) en DMF anhídrido (4 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se deja en agitación durante 3 horas. Se añade xileno (5 ml) a la mezcla. Tras la filtración y posterior concentración *en vacío*, se somete el producto bruto a cromatografía en sílice (gradiente de EtOAc al 1-20% en hexano) dando 67,8 mg del compuesto 14-2 del título (rendimiento del 77%) como una espuma blanca. EMIEP *m/e* 548 (M+H)⁺.

45

B. Preparación del ácido 1-etil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

50

55



60

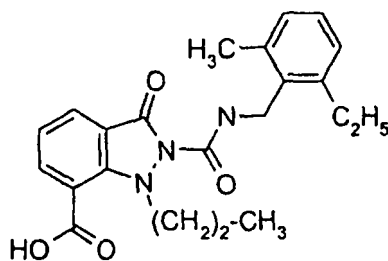
15-2

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte C del Ejemplo 79, se obtiene el compuesto 15-2 del título como un sólido blanco (rendimiento del 55%). *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 382 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 81

Ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

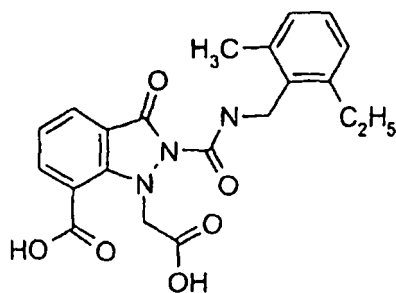


15-3

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 80, se obtiene el compuesto 15-3 del título como un sólido blanco (rendimiento del 56%). *pf* > 250°C; EMIEP *m/e* 396 (M+H)⁺. Análisis para C₂₂H₂₅N₃O₄·0,2H₂O: calculado: C, 66,22; H, 6,42; N, 10,53; hallado: C, 66,04; H, 6,36; N, 10,45.

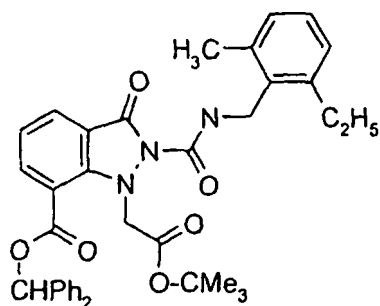
Ejemplo 82

Ácido 1-carboximetil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



15-4

A. Preparación de benzhidril éster del ácido 1-*terc*-butoxicarbonilmetil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

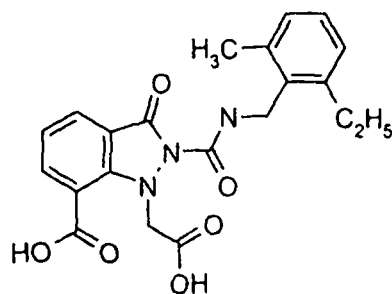


14-4

Se añaden sucesivamente bromoacetato de *terc*-butilo (0,89 ml, 5,8 mmol) y carbonato de potasio (0,24 g, 1,7 mmol) a una disolución agitada de benzhidril éster del ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 13 (0,30 g, 0,58 mmol) en DMF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se deja en agitación durante 1 hora. Se añade xileno (10 ml) a la mezcla. Tras la filtración y posterior concentración *en vacío*, el producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de EtOAc al 1-20% en hexano) dando 278 mg del compuesto 14-4 del título (rendimiento del 76%) como una espuma blanca. EMIEP *m/e* 634 (M+H)⁺. Análisis para C₃₈H₃₉N₃O₆·0,2H₂O: calculado: C, 71,61; H, 6,23; N, 6,59; hallado: C, 71,48; H, 6,21; N, 6,62

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 1-carboximetil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

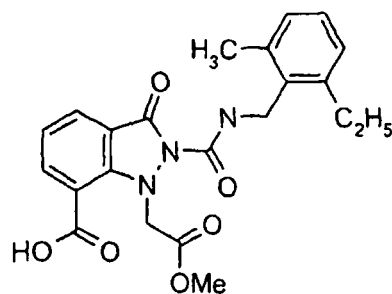


15-4

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte C del Ejemplo 79, se obtiene el compuesto 15-4 del título como un sólido blanco (rendimiento del 68%), pf 172,0-174,0°C; EMIEP *m/e* 412 (M+H)⁺. Análisis para C₂₁H₂₁N₃O₆·0,2H₂O: calculado; C, 60,78; H, 5,20; N, 10,12; hallado: C, 60,51; H, 4,84; N, 9,88.

Ejemplo 83

25 Ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metoxicarbonilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

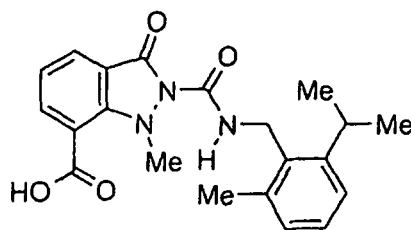


15-5

45 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 82, se obtiene el compuesto 15-5 del título como un sólido blanco, pf 220,0-222,0°C; EMIEP *m/e* 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

50 Ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

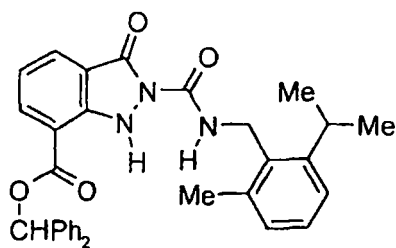


18-1

65

ES 2 330 636 T3

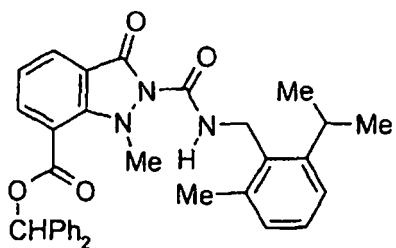
A. Preparación de benzhidril éster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



16

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 79, se obtiene el compuesto 16 del título como un sólido blanco (rendimiento del 88%). EMIEP *m/e* 532 (M-H)⁻. Análisis para C₃₃H₃₁N₃O₄·0,2C₆H₁₄: calculado: C, 74,57; H, 6,18; N, 7,63; hallado: C, 74,96; H, 5,78; N, 7,64.

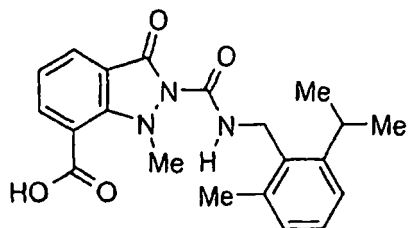
B. Preparación de benzhidril éster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



17-1

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 79, se obtiene el compuesto 17-1 del título como espuma blanca (rendimiento del 79%). EMIEP *m/e* 548 (M+H)⁺. Análisis para C₃₄H₃₃N₃O₄: calculado: C, 74,57; H, 6,07; N, 7,67; hallado: C, 74,78; H, 6,19; N, 7,65.

C. Preparación del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



18-1

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte C del Ejemplo 79, se obtiene el compuesto 18-1 del título como un sólido blanco (rendimiento del 97%). EMIEP *m/e* 382 (M+H)⁺.

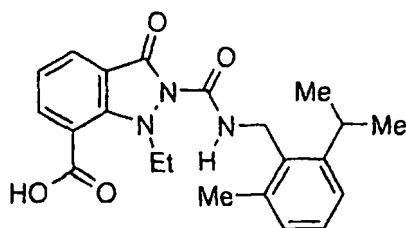
ES 2 330 636 T3

Ejemplo 85

Ácido 1-etil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

5

10



15

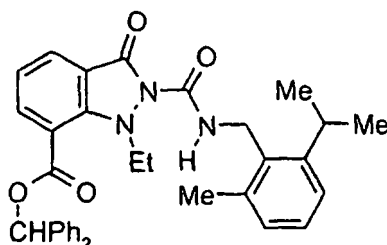
18-2

20

A. Preparación de benzhidril éster del ácido 1-etil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

25

30



35

17-2

40

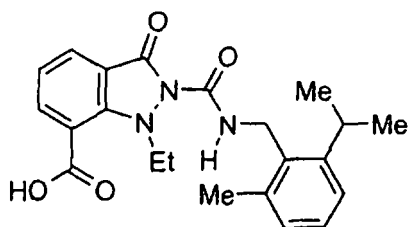
Se añaden sucesivamente yoduro de etilo (0,60 ml, 7,5 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0,750 mmol) a una disolución agitada de benzhidril éster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 16 (200 mg, 0,375 mmol) en DMF anhidro (4 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se deja en agitación durante 5 horas. Se añade xileno (5 ml) a la mezcla. Tras la filtración y posterior concentración *en vacío*, el producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de EtOAc al 1-15% en hexano) para dar 167 mg del compuesto 17-2 del título (rendimiento del 79%) como una espuma blanca. EMIEP *m/e* 562 (M+H)⁺. Análisis para C₃₅H₃₅N₃O₄: calculado: C, 74,84; H, 6,28; N, 7,48; hallado: C, 74,60; H, 6,14; N, 7,33.

45

B. Preparación del ácido 1-etil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

50

55



60

18-2

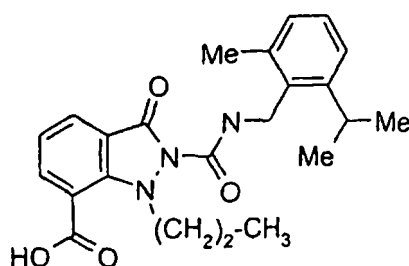
65

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte C del Ejemplo 79, se obtiene el compuesto 18-2 del título como un sólido blanco (rendimiento del 79%). EMIEP *m/e* 396 (M+H)⁺. Análisis para C₂₂H₂₅N₃O₄·0,2H₂O: calculado: C, 66,22; H, 6,42; N, 10,53; hallado: C, 66,30; H, 6,36; N, 10,41.

ES 2 330 636 T3

Ejemplo 86

Ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

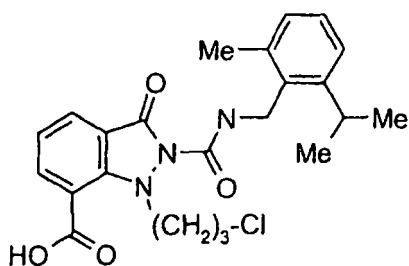


18-3

Seguendo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 85, se obtiene el compuesto 18-3 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 50%). EMIEP *m/e* 410 (M+H)⁺.

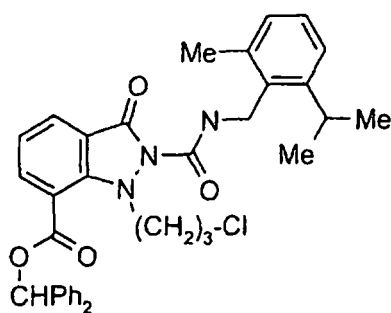
Ejemplo 87

Ácido 1-(3-cloro-propil)-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



18-4

A. Preparación de benzhidril éster del ácido 1-(3-cloro-propil)-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

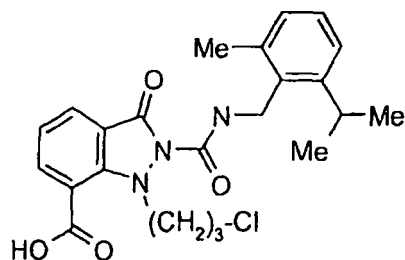


17-4

Seguendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 85, se obtiene el compuesto 17-4 del título como espuma blanca (rendimiento total del 52%). EMIEP *m/e* 610 [(M+H)⁺, ³⁶Cl], 612 [(M+H)⁺, ³⁷Cl].

ES 2 330 636 T3

B. Preparación del ácido 1-(3-cloro-propil)-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H indazol-7-carboxílico

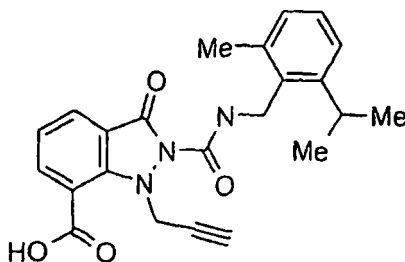


18-4

Se añaden sucesivamente trietilsilano (92,2 μ l, 0,576 mmol) y ácido trifluoroacético (0,222 ml, 2,88 mmol) a una disolución agitada de benzhidril éster del ácido 1-(3-cloro-propil)-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 17-4 (176 mg, 0,288 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución resultante se deja en agitación durante 2 horas. Tras la concentración, cromatografía en sílice [gradiente de HOAc al 0-2% en $\text{CH}_3\text{OH}(8)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (92)] y posterior cristalización desde CH_2Cl_2 /hexano, se obtienen 126 mg del compuesto 18-4 del título como un sólido blanco (rendimiento del 99%). EMIEP *m/e* 444 [(M+H)⁺, ³⁵Cl], 446 [(M+H)⁺, ³⁷Cl]. Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$: calculado: C, 62,23; H, 5,90; N, 9,47; hallado: C, 62,01; H, 5,98; N, 9,39.

Ejemplo 88

Ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-(prop-2-inil)-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

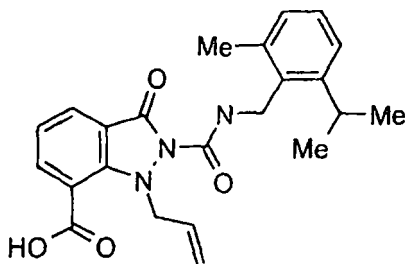


18-5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 87, se obtiene el compuesto 18-5 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 86%). EMIEP *m/e* 406 (M+H)⁺. Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: calculado: C, 67,24; H, 5,79; N, 10,23; hallado: C, 67,21; H, 5,67; N, 10,09.

Ejemplo 89

Ácido 1-aliil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

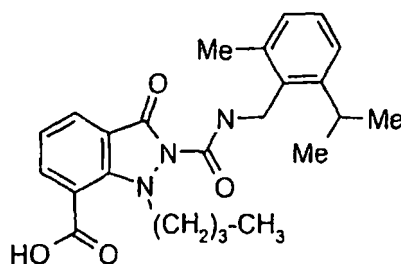


18-6

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 87, se obtiene el compuesto 18-6 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 96%). EMIEP *m/e* 408 (M+H)⁺. Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$: calculado: C, 67,24; H, 5,79; N, 10,23; hallado: C, 67,21; H, 5,67; N, 10,09.

Ejemplo 90

Ácido 1-butil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

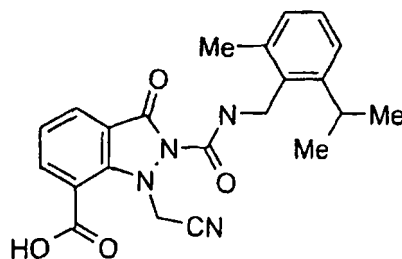


18-7

Seguindo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 87, se obtiene el compuesto 18-7 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 70%). EMIEP *m/e* 424 (M+H)⁺. Análisis para C₂₄H₂₉N₃O₄: calculado: C, 68,07; H, 6,90; N, 9,92; hallado: C, 67,85; H, 6,87; N, 9,83.

Ejemplo 91

Ácido 1-cianometil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

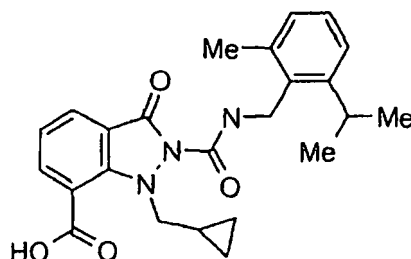


18-8

Seguindo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 87, se obtiene el compuesto 18-8 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 77%). EMIEP *m/e* 407 (M+H)⁺. Análisis para C₂₂H₂₂N₄O₄: calculado: C, 65,01; H, 5,46; N, 13,78; hallado: C, 65,01; H, 5,43; N, 13,71.

Ejemplo 92

Ácido 1-ciclopropilmetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



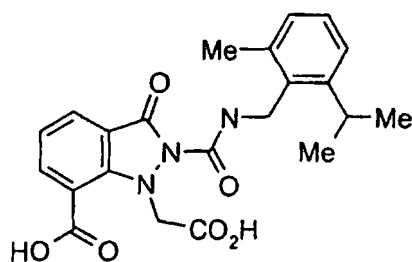
18-9

Seguindo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 87, se obtiene el compuesto 18-9 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 77%). EMIEP *m/e* 422 (M+H)⁺. Análisis para C₂₄H₂₇N₃O₄·0,2H₂O: calculado: C, 67,81; H, 6,50; N, 9,88; hallado: C, 67,97; H, 6,56; N, 9,58.

ES 2 330 636 T3

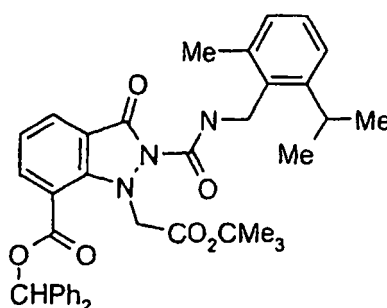
Ejemplo 93

Ácido 1-carboximetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



18-10

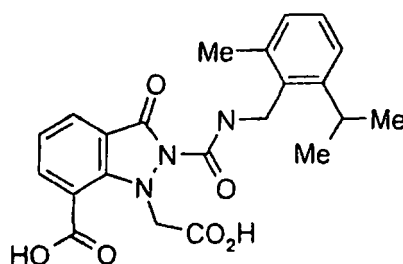
A. Preparación de benzhidril éster del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



17-10

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 85, se obtiene el compuesto 17-10 del título como espuma blanca (rendimiento del 61%). Análisis para $C_{39}H_{41}N_3O_6 \cdot 0,1H_2O$: calculado: C, 72,11; H, 6,39; N, 6,47; hallado: C, 71,93; H, 6,18; N, 6,27.

B. Preparación del ácido 1-carboximetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



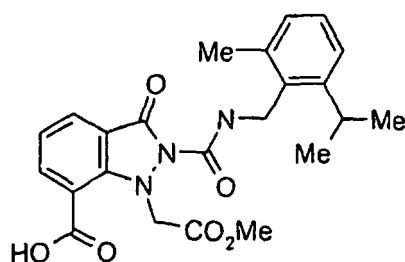
18-10

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte C del Ejemplo 79, se obtiene el compuesto 18-10 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 37%). EMIEP *m/e* 424 (M-H)⁻. Análisis para $C_{22}H_{23}N_3O_6 \cdot 0,4H_2O$: calculado: C, 61,08; H, 5,54; N, 9,71; hallado: C, 60,96; H, 5,37; N, 9,60.

ES 2 330 636 T3

Ejemplo 94

Ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metoxicarbonilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

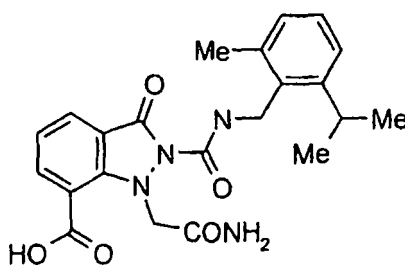


18-11

Seguendo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 87, se obtiene el compuesto 18-11 del título como un sólido blanco. EMIEP *m/e* 440 (M+H)⁺. Análisis para C₂₃H₂₅N₃O₆: calculado: C, 62,86; H, 5,73; N, 9,56; hallado: C, 62,91; H, 5,78; N, 9,22.

Ejemplo 95

Ácido 1-carbamoilmetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

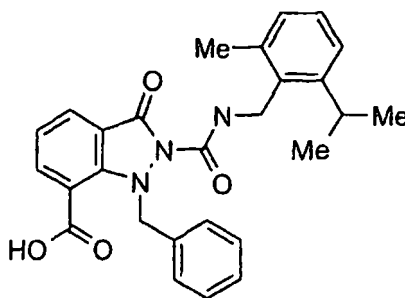


18-12

Seguendo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 87, se obtiene el compuesto 18-12 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 55%). EMIEP *m/e* 425 (M+H)⁺. Análisis para C₂₂H₂₄N₄O₅·0,35H₂O: calculado: C, 61,34; H, 5,78; N, 13,01; hallado: C, 60,94; H, 5,38; N, 12,84.

Ejemplo 96

Ácido 1-bencil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



18-13

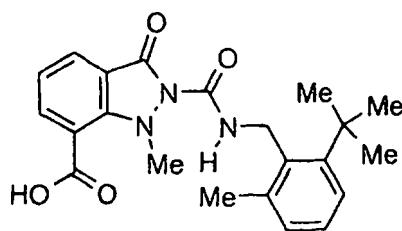
Seguendo un procedimiento similar al descrito en las Partes A y B del Ejemplo 85, se obtiene el compuesto 18-13 del título como un sólido blanco (rendimiento total del 64%). EMIEP *m/e* 458 (M+H)⁺. Análisis para C₂₇H₂₇N₃O₄: calculado: C, 70,88; H, 5,95; N, 9,18; hallado: C, 70,53; H, 5,93; N, 9,10.

Ejemplo 97

Ácido 2-(2-*terc*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*N*-indazol-7-carboxílico

5

10



15

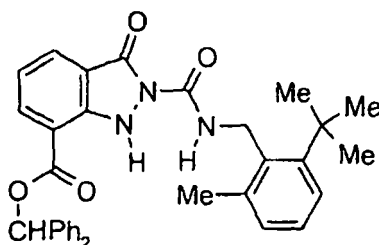
21-1

20

A. Preparación de benzhidril éster del ácido 2-(2-*terc*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico

25

30



35

19-1

40

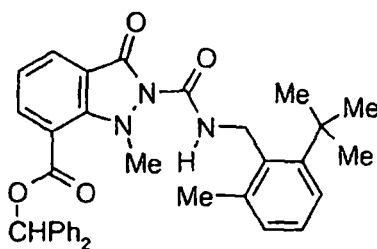
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 79, se sintetiza el compuesto 19-1 del título a partir de 12-16 como una espuma blanca (rendimiento del 52%). EMIEP *m/e* 548 (M+H)⁺. Análisis para C₃₄H₃₃N₃O₄: calculado: C, 74,57; H, 6,07; N, 7,67; hallado: C, 74,20; H, 6,05; N, 7,99.

45

50

55

B. Preparación de benzhidril éster del ácido 2-(2-*terc*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico



20-1

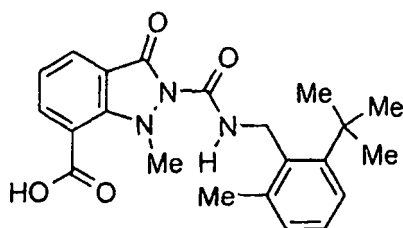
60

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la parte B del Ejemplo 79, se sintetiza el compuesto 20-1 del título a partir del 19-1 como una espuma blanca (rendimiento del 81%). EMIEP *m/e* 562 (M+H)⁺. Análisis para C₃₅H₃₅N₃O₄: calculado: C, 74,84; H, 6,28; N, 7,48; hallado: C, 74,78; H, 6,48; N, 7,26.

65

ES 2 330 636 T3

C. Preparación del ácido 2-(2-*terc*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

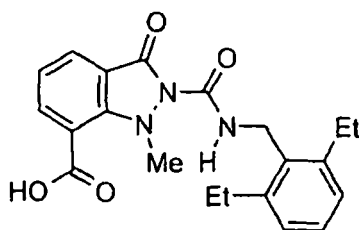


21-1

Seguendo un procedimiento similar al descrito en la parte C del Ejemplo 79, se sintetiza el compuesto 21-1 del título a partir de 20-1 como un sólido blanco (rendimiento del 73%). $pf > 250^{\circ}C$; EMIEP m/e 396 (M+H)⁺. Análisis para C₂₂H₂₅N₃O₄: calculado: C, 66,82; H, 6,37; N, 10,63; hallado: C, 66,54; H, 6,38; N, 10,54.

Ejemplo 98

Ácido 2-(2,6-di-*etil*-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

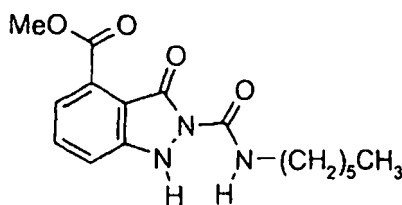


21-2

Seguendo un procedimiento similar al descrito en las Partes A, B y C del Ejemplo 79, se sintetiza el compuesto 21-2 del título a partir de 12-19 como un sólido blanco. $pf > 250^{\circ}C$; EMIEP m/e 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

Metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

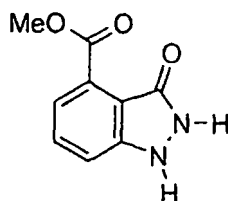


23-1

ES 2 330 636 T3

A. Preparación de metiléster del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

5



10

22-1

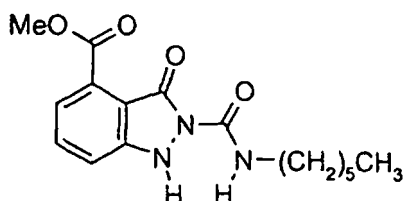
15

Se añade HCl concentrado (10 ml) a una suspensión agitada del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico 11-1 (5,02 g, 28,2 mmol) en CH₃OH anhidro (50 ml). La mezcla resultante se calienta hasta reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentra y el producto bruto se somete a cromatografía en sílice (gradiente de CH₃OH al 3-10% en CHCl₃) dando 3,01 g del compuesto 22-1 del título (rendimiento del 55%) como un sólido blanco. pf > 250°C; EMIEP *m/e* 193 (M+H)⁺. Análisis para C₉H₈N₂O₃: calculado: C, 56,25; H, 4,20; N, 14,58; hallado: C, 56,03; H, 4,10; N, 14,41.

20

B. Preparación de metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

25



30

23-1

35

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se sintetiza el compuesto 23-1 del título a partir del compuesto 22-1 como un sólido blanco (rendimiento del 42%). pf 63,0-65,0°C; EMIEP *m/e* 320 (M+H)⁺. Análisis para C₁₆H₂₁N₃O₄·0,2H₂O: calculado: C, 59,50; H, 6,68; N, 13,01; hallado: C, 59,36; H, 6,37; N, 13,16.

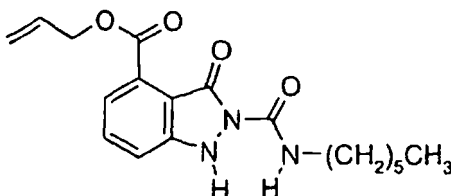
40

Ejemplo 100

45

Aliléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

50



55

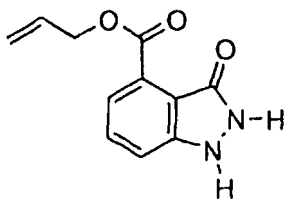
23-2

60

65

ES 2 330 636 T3

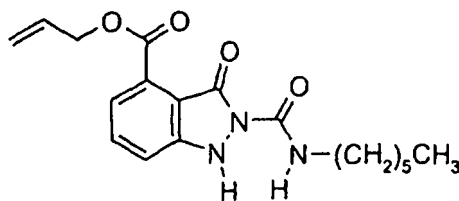
A. Preparación de aliléster del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico



22-2

Se añade H_2SO_4 concentrado (1 ml) a una suspensión agitada del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico 11-1 (6,02 g, 33,8 mmol) en alcohol alílico anhidro (100 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 8 horas. Se diluye la mezcla a temperatura ambiente con EtOAc (150 ml) antes de lavarla con agua fría (80 ml x 3). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. Tras someter a cromatografía en sílice (gradiente de CH_3OH al 0-5% en CHCl_3), se obtienen 4,10 g del compuesto 22-2 del título (rendimiento del 56%) como un sólido amarillento. pf 148,0-150,0°C; EMIEP *m/e* 219 (M+H)⁺. Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: calculado: C, 60,05; H, 4,67; N, 12,73; hallado: C, 60,08; H, 4,45; N, 12,58.

B. Preparación de aliléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico

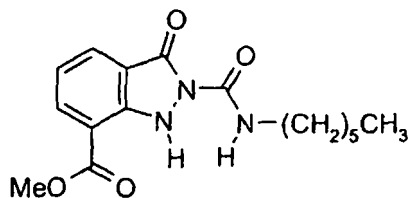


23-2

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se sintetiza el compuesto 23-2 del título a partir del compuesto 22-2 como un sólido blanco (rendimiento del 67%). pf 67,0-69,0°C; EMIEP *m/e* 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

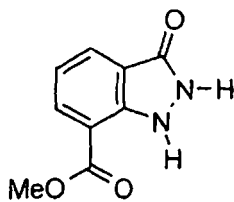
Metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



23-3

ES 2 330 636 T3

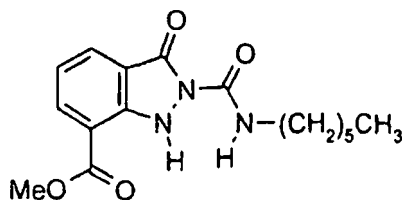
A. Preparación de metiléster del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



22-3

Seguindo un procedimiento similar al descrito en la parte A del Ejemplo 100, se sintetiza el compuesto 22-3 del título a partir del ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico 11-4 como un sólido amarillento (rendimiento del 48%). pf 245,0-246,0°C; EMIEP *m/e* 193 (M+H)⁺.

B. Preparación de metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico

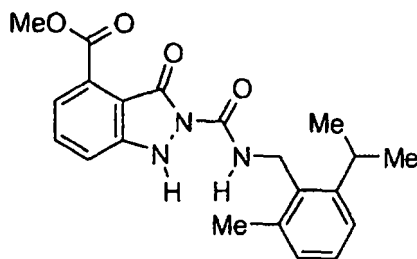


23-3

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se sintetiza el compuesto 23-3 del título a partir del compuesto 22-3 como un aceite amarillento (rendimiento del 98%). EMIEP *m/e* 320 (M+H)⁺. Análisis para C₁₆H₂₁N₃O₄: calculado: C, 60,18; H, 6,63; N, 13,16; hallado: C, 60,09; H, 6,57; N, 12,82.

Ejemplo 102

Metiléster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico



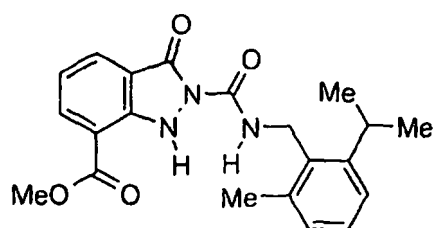
24-1

Se añade 2-isocianatometil-1-isopropil-3-metil-benceno 7-5 (229 mg, 1,21 mmol) a una disolución agitada del compuesto 22-1 (250 mg, 1,21 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se deja en agitación durante 3 horas. Tras la concentración y posterior cromatografía en sílice (gradiente de CH₃OH al 0-1% en CH₂Cl₂), se obtienen 394 mg del compuesto 24-1 del título como un sólido amarillento (rendimiento del 85%). EMIEP *m/e* 382 (M+H)⁺. Análisis para C₂₁H₂₃N₃O₄: calculado: C, 66,13; H, 6,08; N, 11,02; hallado: C, 66,29; H, 6,20; N, 11,00.

ES 2 330 636 T3

Ejemplo 103

Metiléster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico



24-2

20

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 102, se sintetiza el compuesto 24-2 del título a partir del compuesto 22-3 como un sólido amarillento (rendimiento del 32%). EMIEP m/e 382 (M+H)⁺. Análisis para C₂₁H₂₃N₃O₄: calculado: C, 66,13; H, 6,08; N, 11,02; hallado: C, 66,00; H, 6,21; N, 10,89.

25

30

35

40

45

50

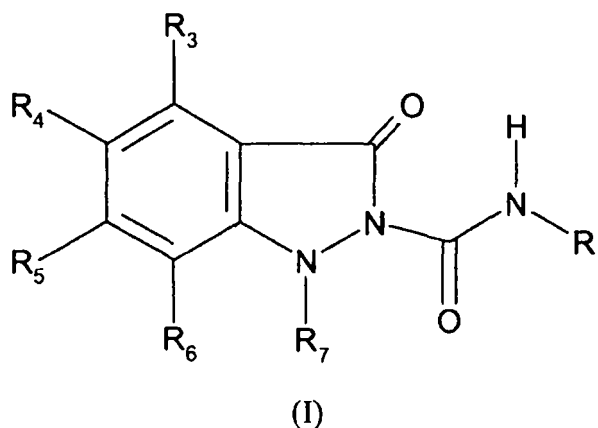
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado del ácido dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico de la fórmula (I)



en la que;

25 R_1 se selecciona de alquilo C_5-C_{13} , haloalquilo C_1-C_{12} , alquenoilo C_4-C_{12} , alquinilo C_4-C_{12} , alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_5 heterocíclico, bencilo y arilo, en las que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alquenoilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ -alquilo C_1-C_5 , $-(CH_2)_mNR^aR^b$ y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenoilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 y alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 ;

35 R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_2-C_{12} , alquenoilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , alquil C_2-C_{12} arilo, alquil C_1-C_{12} ciclohexilo, alquil C_1-C_{12} ciclopentilo, alquil C_1-C_{12} heterocíclico, $-(CH_2)_mCOOH$, $-(CH_2)_mCO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquil (C_1-C_{10}) arilo, alquilamino C_1-C_{10} , halo, $-(CH_2)_mCONR^aR^b$, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alquenoilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo C_1-C_5 , y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

40 R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenoilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alquil C_1-C_6 arilo, alquil C_1-C_6 ciclohexilo, alquil C_1-C_6 ciclopentilo, alquil C_1-C_6 heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea: fenilamida del ácido 4,6-dicloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico; 2-butilamida-4-octilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2,4-dicarboxílico; ácido 2-octilcarbamoilo-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico; dodecilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico; octilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico; y con la otra condición de que cuando R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno, R_1 no sea fenilo, un grupo alquilo que tenga hasta siete carbonos o un grupo alquilfenilo en el que el grupo alquilo tenga hasta siete carbonos.

50 2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R_1 se selecciona de alquilo C_5-C_{12} , alquenoilo C_4-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_7 , $-CF_3$, alquil C_1-C_3 indol, alquil C_1-C_3 benzotiofeno y un grupo bencilo sustituido o insustituido.

3. El compuesto según la reivindicación 2 en el que el grupo bencilo está disustituido en las posiciones 2 y 4, 3 y 5 o 2 y 5, o monosustituido en la posición 2 ó 4.

55 4. El compuesto según la reivindicación 3 en el que el sustituyente en el grupo bencilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo y pentilo.

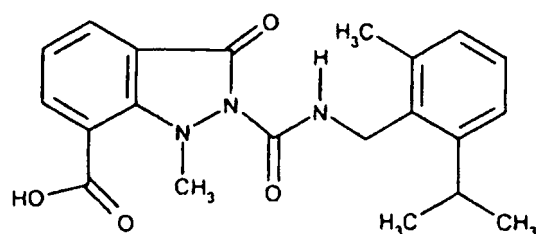
60 5. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenoilo C_2-C_4 , halo, haloalquilo C_1-C_4 , fenilo y arilo.

6. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R_7 se selecciona de metilo, etilo, propenilo, etinilo, propenilo, fenilo, bencilo y haloalquilo C_1-C_{10} .

65 7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de: (2-etil-hexil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, (3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, ciclohexilmetil-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, pentilamida del ácido 1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, pentilamida del ácido 1-butil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, pentilamida del ácido 1-

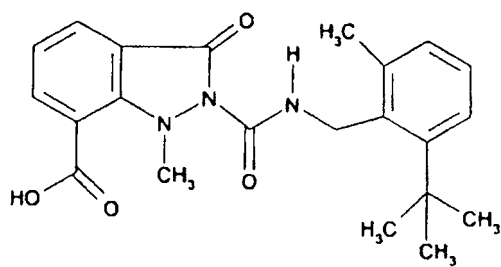
bencil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, pentilamida del ácido 3-oxo-1-fenetil-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 3-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 4-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-etil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 3-etil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 3-metoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 4-amino-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 4-dimetilamino-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, (bifenil-3-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-isopropil-6-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 3,4-dihidroxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2,4,6-trimetil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 3,4,5-trimetoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 4-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 6-metil-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 4-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 5-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 6-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H* indazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-6-carboxílico, ácido 2-(2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 3-oxo-2-(2-trifluorometil-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2,6-dimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(2,6-dimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-6-carboxílico, ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-*tert*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(4-butil-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2,4,6-trimetil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 3-oxo-2-(4-fenil-butilcarbamoil)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(4-ciclohexil-butilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 1-etil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 1-etil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 1-(3-cloropropil)-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-1-(prop-2-inil)-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 1-allyl-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 1-butil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 1-bencil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-*tert*-butil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2,6-diisopropil-bencilcarbamoil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, metiléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico, metiléster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-4-carboxílico, y metiléster del ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-7-carboxílico.

8. El compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto está representado por las fórmulas (C1), (C2), (C3), (C4) o (C5):

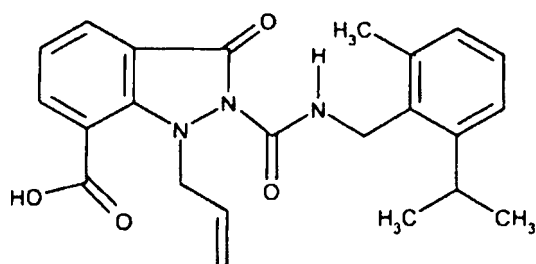


(C1),

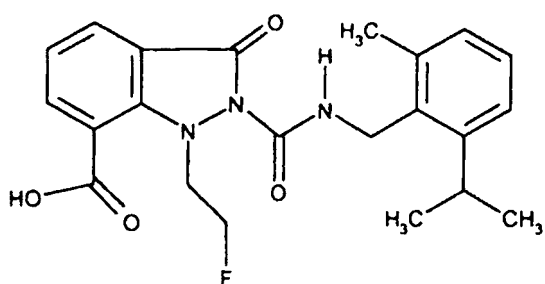
ES 2 330 636 T3



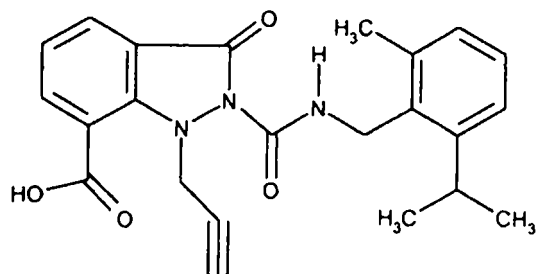
(C2),



(C3),



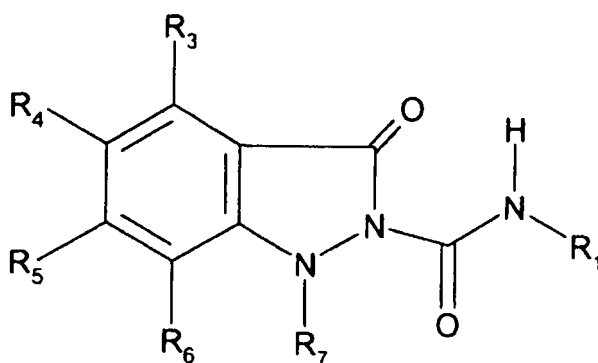
(C4), o



(C5).

65

9. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que R¹ y R³ a R⁷ se seleccionan para proporcionar un compuesto seleccionado de: hexilamida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, metiléster del ácido (2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acético, 3-fluoro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 3-cloro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 3-trifluorometoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metilsulfanil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, (naftalen-1-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, (4-metil-naftalen-1-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 5-cloro-2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 5-cloro-2-metoxi-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 4,6-dicloro-2-metil-bencilamida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, (4-fenil-but-3-enil)-amida del ácido 3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 7-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, 2-metil-bencilamida del ácido 5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-indazol-2-carboxílico, ácido 2-(5-fluoro-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico, ácido 2-(5-fluoro-2-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, ácido 2-[(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico, ácido 3-oxo-2-(3-fenoxi-propilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico, ácido 1-carboximetil-2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-etil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metoxicarbonilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, ácido 1-cianometil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, ácido 1-ciclopropilmetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, ácido 1-carboximetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, ácido 2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-1-metoxicarbonilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, ácido 1-carbamoilmetil-2-(2-isopropil-6-metil-bencilcarbamoil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico, aliléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxílico, y aliléster del ácido 2-hexilcarbamoil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-carboxílico.

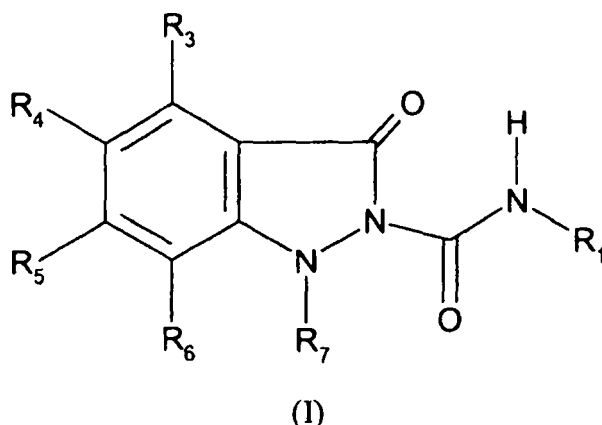
10. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según la reivindicación 9 para uso como un medicamento.

12. Uso de un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico según la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero para aliviar los efectos patológicos del HDL bajo.

13. Uso de un compuesto derivado del ácido dihidro-1H-indazol-5-carboxílico según la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por la lipasa hepática y/o la lipasa endotelial.

14. Un compuesto derivado del ácido dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico de la fórmula (I)



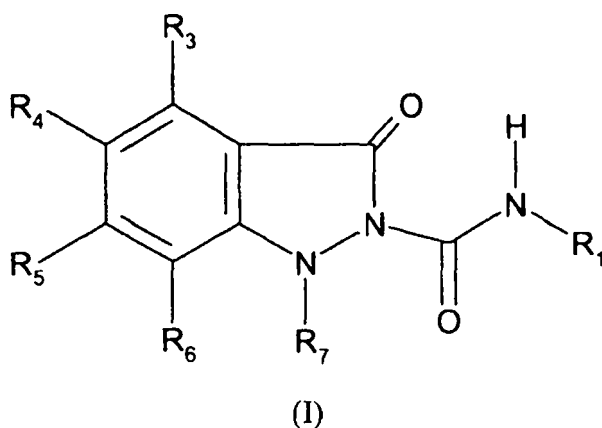
20 en la que;

25 R_1 se selecciona de alquilo C_5-C_{13} , haloalquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_4-C_{12} , alquinilo C_4-C_{12} , alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_5 heterocíclico, bencilo y arilo, en los que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ -alquilo C_1-C_5 , $-(CH_2)_mNR^aR^b$ y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 y alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 ;

30 R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_2-C_{12} , alquenilo C_2-C_{11} , alquinilo C_1-C_{11} , alquil C_1-C_{12} arilo, alquil C_1-C_{12} ciclohexilo, alquil C_1-C_{12} ciclopentilo, alquil C_1-C_{12} heterocíclico, $-(CH_2)_mCOOH$, $-(CH_2)_mCO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquil (C_1-C_{10}) arilo, alquilamino C_1-C_{10} , halo, $-(CH_2)_mCONR^aR^b$, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo C_1-C_5 , y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

35 R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_1-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alquil C_1-C_6 arilo, alquil C_1-C_6 ciclohexilo, alquil C_1-C_6 ciclopentilo, alquil C_1-C_6 heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

40 15. Uso de un compuesto derivado del ácido dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico de la fórmula (I)



60 en la que;

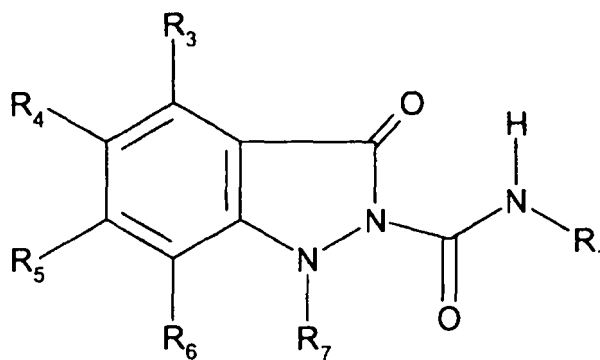
65 R_1 se selecciona de alquilo C_5-C_{13} , haloalquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_4-C_{12} , alquinilo C_4-C_{12} , alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_5 heterocíclico, bencilo y arilo, en los que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ -alquilo C_1-C_5 , $-(CH_2)_mNR^aR^b$ y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 y alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 ;

ES 2 330 636 T3

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquinilo C_1-C_{12} , alquil C_1-C_{12} arilo, alquil C_1-C_{12} ciclohexilo, alquil C_1-C_{12} ciclopentilo, alquil C_1-C_{12} heterocíclico, $-(CH_2)_mCOOH$, $-(CH_2)_mCO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquil (C_1-C_{10}) arilo, alquilamino C_1-C_{10} , halo, $-(CH_2)_mCONR^aR^b$, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo C_1-C_5 , y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_1-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alquil C_1-C_6 arilo, alquil C_1-C_6 ciclohexilo, alquil C_1-C_6 ciclopentilo, alquil C_1-C_6 heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero para aliviar los efectos patológicos del HDL bajo.

16. Uso de un compuesto derivado del ácido dihidro-1*H*-indazol-5-carboxílico de la fórmula (I)



(I)

en la que;

R_1 se selecciona de alquilo C_5-C_{13} , haloalquilo C_1-C_{12} , alqueno C_4-C_{12} , alquinilo C_4-C_{12} , alquil C_1-C_5 cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_5 heterocíclico, bencilo y arilo, en los que los sustituyentes cicloalquilo, heterocíclico, bencilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ -alquilo C_1-C_5 , $-(CH_2)_mNR^aR^b$ y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 y alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 ;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_2-C_{11} , alqueno C_2-C_{12} , alquinilo C_1-C_{12} , alquil C_2-C_{12} arilo, alquil C_1-C_{12} ciclohexilo, alquil C_1-C_{12} ciclopentilo, alquil C_1-C_{12} heterocíclico, $-(CH_2)_mCOOH$, $-(CH_2)_mCO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_mCOO$ alquil (C_1-C_{10}) arilo, alquilamino C_1-C_{10} , halo, $-(CH_2)_mCONR^aR^b$, fenilo, bencilo o arilo, en los que cada uno de los grupos fenilo, bencilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , $-(CH_2)_mCOO$ alquilo C_1-C_5 , y alquil C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 ; y en los que m es 0, 1, 2 ó 3;

R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alquil C_1-C_6 arilo, alquil C_1-C_6 ciclohexilo, alquil C_1-C_6 ciclopentilo, alquil C_1-C_6 heterocíclico o arilo; o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por la lipasa hepática y/o la lipasa endotelial.