

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

7/4/11

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

07-30513

54 TITULO **"DERIVADOS DE INDAZOLONA COMO INHIBIDORES DE LA 11 β -HSD1"**

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL **C07D 231/56 // A61K31/4295**
A61K31/4439 // A61P3/04 // A61P3/10

71 SOLICITANTE **F HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **Basilea, Suiza**

74 REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
TP 53 215

22 BOGOTA, D C **27 MAR 2007**

FN 29 04 2007
Publicada

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-030513-00000-0000
 POC: 2007-03-21 15:00:20 URG. 2007-03-21 15:00:20
 (M. 11) PATENTE DE
 LUGAR: 31/1 FASE NACIONAL
 ACT 411 PRESENTACION Folio: 101

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

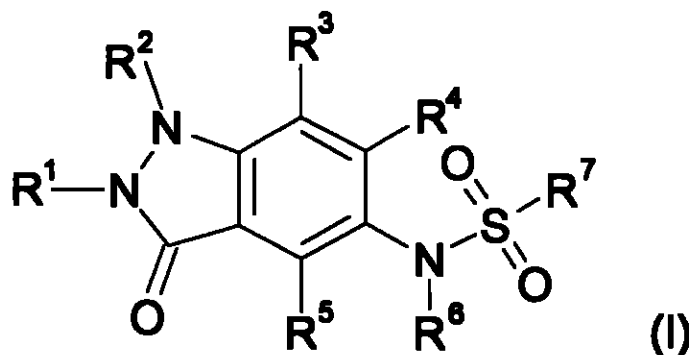
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: AMREIN, Kurt; CAI, Jianping; GOODNOW, Robert, Alan, Jr.; HUNZIKER, Daniel; KUHN, Bernd; MAYWEG, Alexander y NEIDHART, Werner. Dirección: Lettenweg 8, CH-4452 Ittingen; 99 Park Street, West, Caldwell, NJ 07006; 799 Long Hill Road, Morris County, Gillette, NJ 07933; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal; Martinsgasse 8, CH-4051 Basel y 9 rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas. Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Estados Unidos de América y Francia.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/010175</u> Fecha: <u>21/09/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO2006/034804 A1</u> Fecha: <u>06/04/06</u>			
6 Título (54) DERIVADOS DE INDAZOLONA COMO INHIBIDORES DE LA 118-HSD1			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 231/56</u> <u>A61K 31/4245 // A61K 31/4439</u> <u>A61P 3/04 // A61P 3/10</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 29.09.04	(31) Número de Solicitud 04104753.1
9 Comprobante de Pago No. <u>07-21.319</u> echa: <u>13 de Marzo de 2007</u>			

10

LANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RDC: 07-030513-00000-0000
PSE 2007-03-21 15:58:24 UNP. 2007 NUESTRAS
TEL 11 PATENTE
LW: 3/0 TABERNICUALA
AL 111 PRESENTACION FORM: 101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 21,319
FECHA : MARZO 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55738182	13/03/2007	5,670,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

2 4

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

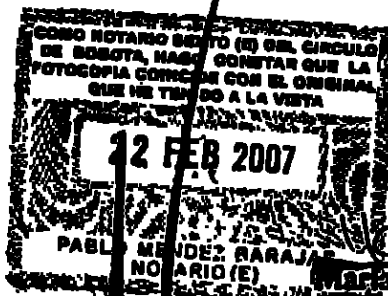
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

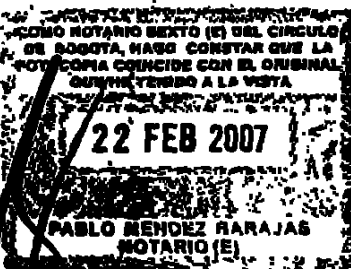
Luc

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

258651

Henry Uncochea

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistirse, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

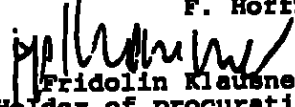
domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare that all that said agents by any one of them appointed shall do shall be valid and good.

ABW also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2006.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien declarando juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la empresa Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATE)

6

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

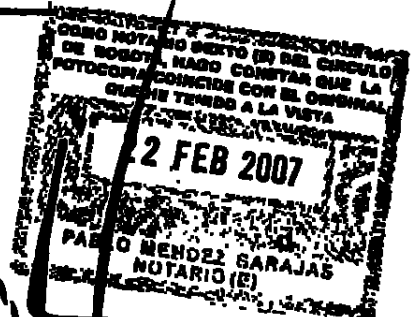
D. P. Kuster
Notar



Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Allg. Prot. - 4

No. 20



6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Müller*

3. in his/her function as *Attorney*

4. and certified by the seal of the *Basel*

Certified: **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

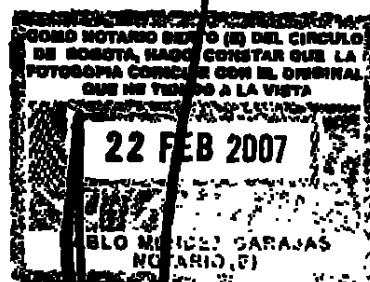
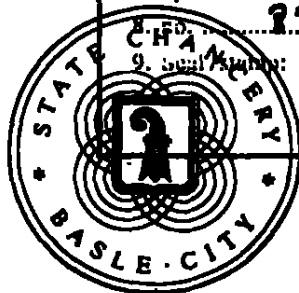
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

2235 / 13 226

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *R*

ROBERT EGG



Ref. Folios 9, 10 y 11
- Extraño
- Together



Expediente No			No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010175

A. CLASIFICACION DE MATERIA

C07D231/56 C07D413/12 C07D407/12 C07D403/04 A61K31/416
A61K31/4245 A61K31/4439 A61P3/04 A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 2003/166689 A1 (KURZ GUIDO ET AL) 4 de septiembre de 2003 (2003-09-04) parágrafo '0025!-parágrafo '0042!	1-36
P, A	WO 2005/060963 A (PFIZER INC; EDWARDS, MARTIN, PAUL; JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR; NAIR,) 7 de julio de 2005 (2005-07-07) página 2, línea 1-página 3, línea 19	1-36

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

13 de Diciembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

20/12/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Uselli, A

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010175

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2003166689 A1	04-09-2003	AU 6093101 A	03-12-2001
		AU 6093201 A	03-12-2001
		AU 6283001 A	03-12-2001
		AU 6283101 A	03-12-2001
		AU 6445601 A	03-12-2001
		BR 0111099 A	15-04-2003
		CA 2408142 A1	29-11-2001
		CA 2408144 A1	29-11-2001
		CA 2408783 A1	29-11-2001
		CA 2409697 A1	29-11-2001
		CN 1430615 A	16-07-2003
		CN 1430614 A	16-07-2003
		CN 1437588 A	20-08-2003
		CN 1438997 A	27-08-2003
		DE 1283831 T1	14-08-2003
		EA 5274 B1	30-12-2004
		EP 1283831 A1	19-02-2003
		EP 1283832 A1	19-02-2003
		EP 1283834 A1	19-02-2003
		EP 1283833 A1	19-02-2003
		HK 1056878 A1	16-09-2005
		HU 0302435 A2	29-12-2003
		JP 2003534336 T	18-11-2003
		JP 2003534337 T	18-11-2003
		JP 2003534338 T	18-11-2003
		JP 2003534339 T	18-11-2003
		MX PA02011632 A	05-05-2004
		NO 20025585 A	23-12-2002
		NO 20025586 A	21-01-2003
		NO 20025587 A	21-01-2003
		NO 20025588 A	20-12-2002
		NZ 522506 A	27-08-2004
		NZ 522507 A	26-11-2004
		NZ 522538 A	24-09-2004
		NZ 522591 A	24-09-2004
		PL 360137 A1	06-09-2004
		WO 0190093 A1	29-11-2001
		WO 0190090 A1	29-11-2001
		WO 0190091 A1	29-11-2001
		WO 0190094 A1	29-11-2001
		WO 0190092 A1	29-11-2001
		US 2003176476 A1	18-09-2003
		US 2003199501 A1	23-10-2003
		US 2004224996 A1	11-11-2004
		ZA 200209359 A	18-02-2004
		ZA 200209360 A	18-02-2004
		ZA 200209362 A	18-02-2004
		ZA 200209364 A	18-02-2004
WO 2005060963 A	07-07-2005	NL 1027811 A1	21-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/010175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D231/56 C07D413/12 C07D407/12 C07D403/04 A61K31/416 A61K31/4245 A61K31/4439 A61P3/04 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/166689 A1 (KURZ GUIDO ET AL) 4 September 2003 (2003-09-04) paragraph '0025! - paragraph '0042!	1-36
P,A	WO 2005/060963 A (PFIZER INC; EDWARDS, MARTIN, PAUL; JOHNSON, THEODORE, OTTO, JR; NAIR,) 7 July 2005 (2005-07-07) page 2, line 1 - page 3, line 19	1-36
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 December 2005		Date of mailing of the international search report 20/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Usue111, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/010175

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003166689 A1	04-09-2003	AU 6093101 A	03-12-2001
		AU 6093201 A	03-12-2001
		AU 6283001 A	03-12-2001
		AU 6283101 A	03-12-2001
		AU 6445601 A	03-12-2001
		BR 0111099 A	15-04-2003
		CA 2408142 A1	29-11-2001
		CA 2408144 A1	29-11-2001
		CA 2408783 A1	29-11-2001
		CA 2409697 A1	29-11-2001
		CN 1430615 A	16-07-2003
		CN 1430614 A	16-07-2003
		CN 1437588 A	20-08-2003
		CN 1438997 A	27-08-2003
		DE 1283831 T1	14-08-2003
		EA 5274 B1	30-12-2004
		EP 1283831 A1	19-02-2003
		EP 1283832 A1	19-02-2003
		EP 1283834 A1	19-02-2003
		EP 1283833 A1	19-02-2003
		HK 1056878 A1	16-09-2005
		HU 0302435 A2	29-12-2003
		JP 2003534336 T	18-11-2003
		JP 2003534337 T	18-11-2003
		JP 2003534338 T	18-11-2003
		JP 2003534339 T	18-11-2003
		MX PA02011632 A	05-05-2004
		NO 20025585 A	23-12-2002
		NO 20025586 A	21-01-2003
		NO 20025587 A	21-01-2003
		NO 20025588 A	20-12-2002
		NZ 522506 A	27-08-2004
		NZ 522507 A	26-11-2004
		NZ 522538 A	24-09-2004
		NZ 522591 A	24-09-2004
		PL 360137 A1	06-09-2004
		WO 0190093 A1	29-11-2001
		WO 0190090 A1	29-11-2001
		WO 0190091 A1	29-11-2001
		WO 0190094 A1	29-11-2001
		WO 0190092 A1	29-11-2001
		US 2003176476 A1	18-09-2003
		US 2003199501 A1	23-10-2003
		US 2004224996 A1	11-11-2004
		ZA 200209359 A	18-02-2004
		ZA 200209360 A	18-02-2004
		ZA 200209362 A	18-02-2004
		ZA 200209364 A	18-02-2004
WO 2005060963 A	07-07-2005	NL 1027811 A1	21-06-2005

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

6 de Abril de 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/034804 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹:

C07D231/56 (2006.01) A61K31/4248 (2006.01)
C07D413/12 (2006.01) A61K31/4439 (2006.01)
C07D407/12 (2006.01) A61P3/04 (2006.01)
C07D403/04 (2006.01) A61P3/10 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/010175

(22) Fecha de Registro Internacional: 21 de Septiembre de 2005
(21.09.2005)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
04104753.1 29 de Septiembre de 2004 (29.09.2004) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse. 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para Estados Unidos únicamente): AMREIN, Kurt [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). CAI, Jianping [US/US]; 99 Park Street, West, Caldwell, NJ 07006 (US). GOODNOW, Robert, Alan, Jr. [US/US]; 799 Long Hill Road, Morris County, Gillette, NJ 07933 (US). HUNZIKER, Daniel [CH/CH]; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnmatweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MAYWEG, Alexander [DE/DE]; Hangstrasse 34, 79539 Loerrach (DE). NEIDHART, Werner [DE/FRE]; 9, rue du Steiner, F-68220 Hagenthal le Bas (FR).

(74) Agente: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): AE, AQ, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

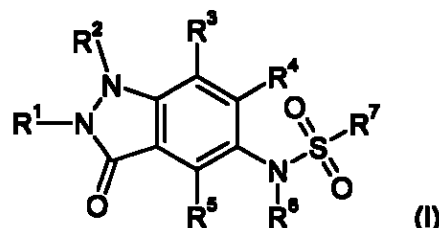
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reportes de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE INDAZOLONA COMO INHIBIDORES DE LA 11B-HSD1



(57) Resumen: Los compuestos de la fórmula (I) así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ a R⁷ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 April 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/034804 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

Alexander [DE/DE]; Hangstrasse 34, 79539 Loerrach (DE). NEIDHART, Werner [DE/FR]; 9, rue du Swincer, F-68220 Hagenthal le Bas (FR).

(74) Agent: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/010175

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
21 September 2005 (21.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04104753.1 29 September 2004 (29.09.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

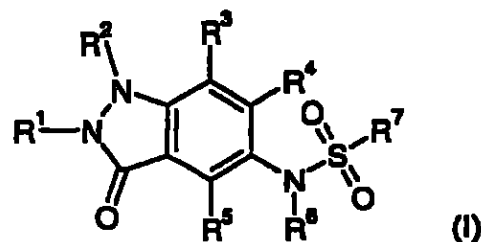
(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): AMREIN, Kurt [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Ittingen (CH). CAI, Jianping [US/US]; 99 Park Street, West Caldwell, NJ 07006 (US). GOODNOW, Robert, Alan, Jr. [US/US]; 799 Long Hill Road, Morris County, Gilets, NJ 07933 (US). HUNZIKER, Daniel [CH/CH]; Buorklistrasse 14, CH-4313 Moehlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnenmatweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MAYWEG,

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDOZOLONE DERIVATIVES AS 11B-HSD1 INHIBITORS



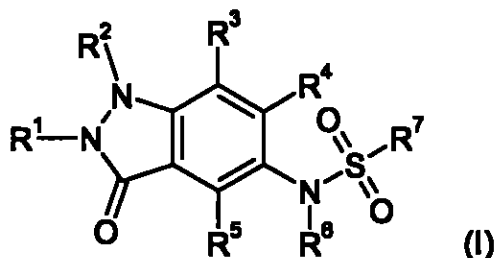
(57) Abstract: Compounds of formula (I) as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein R1 to R7 have the significances given in the description and claims can be used in the form of pharmaceutical compositions. The compounds of formula (I) are 11b-HSD1 inhibitors.

WO 2006/034804 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior;
- R^2 es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho
- 10 alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y $C(O)NR^8R^9$;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 15 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 R^7 es arilo, heteroarilo, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y cicloalquilo;

R^8 y R^9 , con independencia entre sí, se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior;
- R^2 es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho
- 10 alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y $C(O)NR^8R^9$;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 15 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 R^7 es arilo, heteroarilo, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno y alcoxi inferior;
- R^8 y R^9 , con independencia entre sí, se eligen entre el grupo
- 25 formado por hidrógeno y alquilo inferior; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en los que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^1 es hidrógeno.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^2 es aril-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y $C(O)NR^8R^9$, en el que R^8 y R^9 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^2 es aril-alquilo inferior o heteroaril-alquilo inferior.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^2 es bencilo o piridinilmetilo, en los que bencilo pueden estar opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^2 es bencilo, 4-fluor-bencilo, 4-cloro-bencilo, 3,4-difluor-bencilo o piridin-2-ilmetilo.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^2 es arilo.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^3 es hidrógeno.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que R⁴ es hidrógeno o halógeno.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que R⁴ es hidrógeno, flúor o cloro.

5 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que R⁵ es hidrógeno o halógeno.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en los que R⁵ es hidrógeno.

10 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en los que R⁶ es hidrógeno.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en los que R⁷ es alquilo inferior o arilo.

15 17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en los que R⁷ es alquilo inferior, fenilo o naftilo, en los que fenilo pueden estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, dioxo-alquilenos inferior, halógeno, ciano, fenoxi y 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en los que R⁷ es fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y ciano.

25 19. Compuestos según la reivindicación 18, en los que R⁷ es 3-cloro-2-metil-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3-cloro-4-fluor-fenilo, 3-trifluormetil-4-fluor-fenilo, 3-ciano-fenilo,

2,5-difluor-fenilo, 3-cloro-2-fluor-fenilo, 5-cloro-2-fluor-fenilo o 2-cloro-fenilo.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en los que R' es fluor-alquilo inferior o
5 alquilo inferior sustituido por ciclopropilo.

21. Compuestos según la reivindicación 20, en los que R' es ciclopropil-metilo.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, seleccionados entre el grupo formado por:

10 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluorme-
15 til-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-bencenosulfonamida,
(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
20 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-6-
25 metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-difluor-

- bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-propil-ben-
cenosulfonamida,
(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido
5 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-2,5-
dimetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-
trifluormetil-bencenosulfonamida,
10 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-
trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-5-
trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenoxi-ben-
15 cenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(5-metil-
[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bence-
nosulfonamida,
20 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metoxi-ben-
cenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-difluormeto-
xi-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3,5-bis-
25 trifluormetil-bencenosulfonamida,
(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido
propano-2-sulfónico,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-N-

- dimetil-bencenosulfonamida,
N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluorme-
til-bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
5 bencenosulfonamida,
3-cloro-4-fluor-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,
10 3-cloro-4-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,
4-cloro-2,5-dimetil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-inda-
zol-5-il)-bencenosulfonamida,
N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluor-
15 metil-bencenosulfonamida,
N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluor-
metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-
metil-bencenosulfonamida,
20 3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-
metil-bencenosulfonamida,
3-ciano-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-benceno-
sulfonamida,
3-difluormetoxi-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-
25 bencenosulfonamida,
4-ciano-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-benceno-
sulfonamida,
4-fluor-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-

- trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-4-fluor-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-5-
5 metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(1-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
10 3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-4-fluor-bencenosulfonamida,
(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-
15 bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-5-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
20 4-fluor-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-4-fluor-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-
25 il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
4-fluor-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-indazol-5-

- il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
4-fluor-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-
5 1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
4-fluor-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
10 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
15 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-ciano-bencenosulfonamida,
20 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-di-
25 fluormetoxi-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-

- trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-
- 5 dicloro-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- 10 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-bencenosulfonamida,
- (1-bencil-4-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-3-cloro-2-
- 15 metil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
- 20 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-cloro-
- 25 ro-2-fluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
- 3-cloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-

- il] -bencenosulfonamida,
 3-difluormetoxi-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 5 [1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico,
 2,4-dicloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 10 5-cloro-2,4-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 4-cloro-2,5-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 15 3-ciano-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 [1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico,
 20 3-cloro-4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida,
 25 [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-

- il] -bencenosulfonamida,
 [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-3-
 trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-inda-
 5 zol-5-il]-5-metil-bencenosulfonamida,
 3,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-inda-
 zol-5-il]-bencenosulfonamida,
 4,5-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-inda-
 zol-5-il]-2-fluor-bencenosulfonamida,
 10 2,4,5-tricloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-in-
 dazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 2,3-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-inda-
 zol-5-il]-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-inda-
 15 zol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
 zol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida,
 N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-
 4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 20 3-cloro-N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
 zol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-
 fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
 25 il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 2,3-dicloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
 zol-5-il]-bencenosulfonamida,

- [1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
del ácido naftaleno-1-sulfónico,
3-cloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
5 [1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico,
2,3-dicloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
10 il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
15 3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-2-metil-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-
fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-
20 5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-4-fluor-bencenosulfonamida,
N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
25 5-cloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il]-2-fluor-bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,

3-cloro-N- (6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2-metil-bencenosulfonamida,
 N- (6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 5 2- [5- (3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino) -3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il] -metil-acetamida,
 2,4-dicloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il] -6-metil-bencenosulfonamida y
 3-cloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-
 10 indazol-5-il] -2-metil-bencenosulfonamida,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, seleccionados entre el grupo formado por:
 N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-
 15 ro-2-metil-bencenosulfonamida,
 N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2,5-difluor-bencenosulfonamida,
 N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
 20 N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2-cloro-bencenosulfonamida,
 N- (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
 N- (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2,3-
 25 dicloro-bencenosulfonamida,
 N- (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
 N- (1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-2-

metil-bencenosulfonamida,
3-ciano-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-
bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
5 zol-5-il]-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-2-metil-bencenosulfonamida,
4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
10 3-cloro-4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-
il]-2-metil-bencenosulfonamida,
N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-
15 fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida y
3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
20 ciones de 1 a 21, seleccionados entre el grupo formado por:
2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-
1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-
difluor-bencenosulfonamida,
25 2,4-difluor-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
bencenosulfonamida,
3-cloro-2-fluor-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,

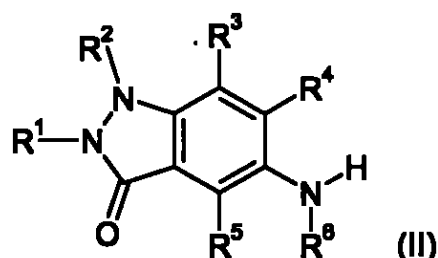
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-ciano-bencenosulfonamida,
 (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
 5 3-ciano-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
 (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico,
 (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida
 10 del ácido propano-2-sulfónico,
 [6-cloro-1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico,
 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-trifluor-metanosulfonamida,
 15 (1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
 [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico,
 [1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
 20 del ácido propano-2-sulfónico y
 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-C-ciclopropil-metanosulfonamida
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, dicho compuesto es:

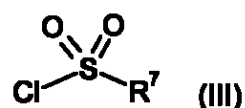
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-C-ciclopropil-metanosulfonamida

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

26. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



5 con un compuesto de la fórmula (III)



en los que de R¹ a R⁷ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25.

27. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25, cuando se obtienen por un proceso definido en la reivindicación 26.

28. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15 29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 para el uso de sustancias activas terapéuticas.

30. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 para el uso de sustancias activas terapéuticas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1.

31. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos metabólicos, la
5 obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25.

32. El uso de compuestos según una cualquiera de las
10 reivindicaciones de 1 a 25 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1.

33. El uso de compuestos según una cualquiera de las
15 reivindicaciones de 1 a 25 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes.

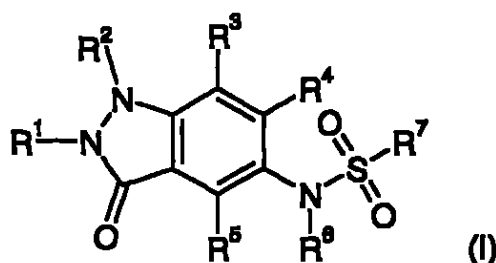
34. El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 para la fabricación de medica-
20 mentos destinados al tratamiento y profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1.

35. El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 para la fabricación de medica-
25 mentos destinados al tratamiento y profilaxis de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes.

36. La invención tal como se ha descrito anteriormente.

CLAIMS

1. Compounds of formula (I)



wherein

- 5 R^1 is hydrogen, lower-alkyl, aryl, or aryl-lower-alkyl;
- R^2 is aryl, aryl-lower-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-lower-alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, or lower-alkyl, which lower-alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of OH, CN, halogen, lower-alkoxy and $C(O)NR^8R^9$;
- 10 R^3 is hydrogen, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, or fluoro-lower-alkoxy;
- R^4 is hydrogen, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, or fluoro-lower-alkoxy;
- R^5 is hydrogen, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, or fluoro-lower-alkoxy;
- 15 R^6 is hydrogen or lower-alkyl;
- R^7 is aryl, heteroaryl, fluoro-lower-alkyl, or lower-alkyl, which lower-alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of OH, CN, halogen, lower-alkoxy and cycloalkyl;
- 20 R^8 and R^9 , independently from each other, are selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof

2. Compounds according to claim 1, wherein

- R^1 is hydrogen, lower-alkyl, aryl, or aryl-lower-alkyl;

- R^2 is aryl, aryl-lower-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-lower-alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, or lower-alkyl, which lower-alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of OH, CN, halogen, lower-alkoxy and $C(O)NR^8R^9$;
- 5 R^3 is hydrogen, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, or fluoro-lower-alkoxy;
- R^4 is hydrogen, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, or fluoro-lower-alkoxy;
- 10 R^5 is hydrogen, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, or fluoro-lower-alkoxy;
- R^6 is hydrogen or lower-alkyl;
- R^7 is aryl, heteroaryl, fluoro-lower-alkyl, or lower-alkyl, which lower-alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of OH, CN, halogen and lower-alkoxy;
- 15 R^8 and R^9 , independently from each other, are selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. Compounds according to any of claims 1 to 2, wherein R^1 is hydrogen or lower-alkyl.
- 20 4. Compounds according to any of claims 1 to 3, wherein R^1 is hydrogen.
5. Compounds according to any of claims 1 to 4, wherein R^2 is aryl-lower-alkyl, heteroaryl-lower-alkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, or lower-alkyl, which lower-alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of OH, CN, halogen, lower-alkoxy and $C(O)NR^8R^9$, wherein R^8 and R^9 are as defined in claim 1.
- 25 6. Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R^2 is aryl-lower-alkyl or heteroaryl-lower-alkyl.
7. Compounds according to any of claims 1 to 6, wherein R^2 is benzyl or pyridinylmethyl, wherein benzyl can optionally be substituted with 1 or 2 halogen.

8. Compounds according to any of claims 1 to 7, wherein R² is benzyl, 4-fluoro-benzyl, 4-chloro-benzyl, 3,4-difluoro-benzyl, or pyridin-2-ylmethyl.
9. Compounds according to any of claims 1 to 4, wherein R² is aryl.
10. Compounds according to any of claims 1 to 9, wherein R³ is hydrogen.
- 5 11. Compounds according to any of claims 1 to 10, wherein R⁴ is hydrogen or halogen.
12. Compounds according to any of claims 1 to 11, wherein R⁴ is hydrogen, fluorine, or chlorine.
13. Compounds according to any of claims 1 to 12, wherein R⁵ is hydrogen or halogen.
14. Compounds according to any of claims 1 to 13, wherein R⁵ is hydrogen.
- 10 15. Compounds according to any of claims 1 to 14, wherein R⁶ is hydrogen.
16. Compounds according to any of claims 1 to 15, wherein R⁷ is lower-alkyl or aryl.
17. Compounds according to any of claims 1 to 16, wherein R⁷ is lower-alkyl, phenyl or naphthyl, wherein phenyl can optionally be substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, fluoro-lower-alkoxy, dioxo-lower-alkylene, halogen, cyano, phenoxy
15 and 5-methyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl.
18. Compounds according to any one of claims 1 to 17, wherein R⁷ is phenyl substituted with 1 to 2 substituents selected from the group consisting of lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, halogen and cyano.
- 20 19. Compounds according to claim 18, wherein R⁷ is 3-chloro-2-methyl-phenyl, 2,3-dichloro-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 3-trifluoromethyl-4-fluoro-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 3-chloro-2-fluoro-phenyl, 5-chloro-2-fluoro-phenyl, or 2-chloro-phenyl.
20. Compounds according to any of claims 1 to 15, wherein R⁷ is fluoro-lower-alkyl or
25 lower-alkyl substituted with cyclopropyl.
21. Compounds according to claim 20, wherein R⁷ is cyclopropyl-methyl.
22. Compounds according to any of claims 1 to 21 selected from the group consisting of:
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-methyl-

- benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-4-fluoro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethyl-
5 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,4-dichloro-
benzenesulfonamide,
Naphthalene-2-sulfonic acid (1-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-amide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-4-methyl-
10 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-methoxy-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,4-dichloro-6-methyl-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-trifluoromethyl-
15 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,4-difluoro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-propyl-benzenesulfonamide,
2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonic acid (1-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
20 indazol-5-yl)-amide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-chloro-2,5-dimethyl-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-chloro-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
25 N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-fluoro-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-chloro-5-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-phenoxy-benzenesulfonamide,
30 N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-
yl)-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-methoxy-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-difluoromethoxy-
35 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3,5-bis-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,

- Propane-2-sulfonic acid (1-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-amide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-N-dimethyl-
benzenesulfonamide,
N-(3-Oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
2,3-Dichloro-N-(3-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-4-fluoro-N-(3-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-2-methyl-N-(3-oxo-1-phenethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-4-methyl-N-(3-oxo-1-phenethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
4-Chloro-2,5-dimethyl-N-(3-oxo-1-phenethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
N-(3-Oxo-1-phenethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
N-(1-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Cyano-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-benzenesulfonamide,
3-Difluoromethoxy-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
4-Cyano-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-benzenesulfonamide,
4-Fluoro-N-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-4-fluoro-N-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
2,4-Dichloro-(1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-5-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-(1-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-(1-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-2-methyl-
benzenesulfonamide,

- 3-Chloro-(1-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-4-fluoro-
benzenesulfonamide,
(1-Cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-4-fluoro-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
5 3-Chloro-(1-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
2,4-Dichloro-(1-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-5-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-[1-(2-methoxy-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-2-methyl-
10 benzenesulfonamide,
4-Fluoro-[1-(2-methoxy-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-4-fluoro-[1-(2-methoxy-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
15 2,4-Dichloro-[1-(2-methoxy-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-6-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-2-methyl-N-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
yl]-benzenesulfonamide,
4-Fluoro-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-3-
20 trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
4-Fluoro-N-(3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
2,4-Dichloro-6-methyl-N-(3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
yl)-benzenesulfonamide,
25 3-Chloro-2-methyl-N-(3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
4-Fluoro-N-[1-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-4-fluoro-
30 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-fluoro-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-methyl-
benzenesulfonamide,
85 N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,3-dichloro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-cyano-

- benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-chloro-3-
5 trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-difluoromethoxy-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
10 N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethoxy-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,5-difluoro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,4-dichloro-
15 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-fluoro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethyl-
benzenesulfonamide,
20 N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-5-chloro-2-fluoro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-chloro-
benzenesulfonamide,
(1-Benzyl-4-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl)-3-chloro-2-methyl-
25 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-fluoro-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,3-dichloro-
benzenesulfonamide,
30 N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,4-dichloro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-fluoro-
benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-5-chloro-2-fluoro-
35 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-trifluoromethoxy-
benzenesulfonamide,

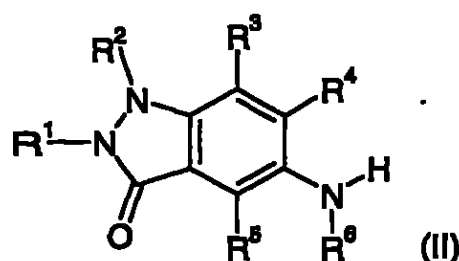
- 3-Chloro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
3-Difluoromethoxy-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
5 4-Fluoro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonic acid [1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-
dihydro-1H-indazol-5-yl]-amide,
2,4-Dichloro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-6-
10 methyl-benzenesulfonamide,
5-Chloro-2,4-difluoro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
yl]-benzenesulfonamide,
4-Chloro-2,5-difluoro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
yl]-benzenesulfonamide,
15 3-Chloro-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-2-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Cyano-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
Naphthalene-1-sulfonic acid [1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
20 yl]-amide,
3-Chloro-4-fluoro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-2-methyl-
benzenesulfonamide,
25 3-Chloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-4-fluoro-
benzenesulfonamide,
[1-(3,4-Difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-4-fluoro-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
3-Chloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-
80 benzenesulfonamide,
[1-(3,4-Difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-3-trifluoromethoxy-
benzenesulfonamide,
2,4-Dichloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-5-methyl-
benzenesulfonamide,
85 3,4-Dichloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
4,5-Dichloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-2-fluoro-

- benzenesulfonamide,
2,4,5-Trichloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
2,3-Dichloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-
5 benzenesulfonamide,
2,4-Dichloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-6-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-[1-(2,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-
fluoro-benzenesulfonamide,
10 N-[1-(2,4-Difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-fluoro-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-[1-(2,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-2-
methyl-benzenesulfonamide,
N-[1-(4-Chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-fluoro-3-
15 trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-[1-(4-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-2-methyl-
benzenesulfonamide,
2,3-Dichloro-N-[1-(4-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
20 Naphthalene-1-sulfonic acid [1-(4-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-
5-yl]-amide,
3-Chloro-N-[1-(2-chloro-4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-2-
methyl-benzenesulfonamide,
Naphthalene-1-sulfonic acid [1-(2-chloro-4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
25 indazol-5-yl]-amide,
2,3-Dichloro-N-[1-(2-chloro-4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
yl]-benzenesulfonamide,
N-[1-(2-Chloro-4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-fluoro-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
30 N-[1-(2-Chloro-4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-3-
difluoromethoxy-benzenesulfonamide,
N-[1-(2-Chloro-4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-3-
trifluoromethoxy-benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-[1-(2-cyano-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-2-methyl-
35 benzenesulfonamide,
N-[1-(2-Cyano-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-fluoro-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,

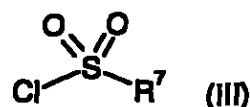
- 2,4-Dichloro-N-[1-(2-cyano-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-[1-(2-cyano-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,
5 N-[6-Chloro-1-(2-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
5-Chloro-N-[6-chloro-1-(2-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-2-fluoro-benzenesulfonamide,
2,3-Dichloro-N-[6-chloro-1-(2-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-benzenesulfonamide,
10 3-Chloro-N-(6-chloro-3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide,
N-(6-Chloro-3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
15 2-[5-(3-Chloro-2-methyl-benzenesulfonylamino)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-1-yl]-methyl-acetamide,
2,4-Dichloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-6-methyl-benzenesulfonamide, and
3-Chloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-2-methyl-benzenesulfonamide,
20 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
23. Compounds according to any one of claims 1 to 22 selected from the group consisting of:
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide,
25 N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,5-difluoro-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-fluoro-benzenesulfonamide,
30 N-(1-Benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2-chloro-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-fluoro-benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,3-dichloro-benzenesulfonamide,
35 N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-5-chloro-2-fluoro-

- benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-2-methyl-
benzenesulfonamide,
3-Cyano-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-
5 benzenesulfonamide,
2,3-Dichloro-N-[1-(4-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-N-[1-(4-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-2-methyl-
benzenesulfonamide,
10 4-Fluoro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide,
3-Chloro-4-fluoro-N-[1-(4-fluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-[1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-5-yl]-2-methyl-
15 benzenesulfonamide,
N-[1-(4-Chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-4-fluoro-3-
trifluoromethyl-benzenesulfonamide, and
3-Chloro-2-methyl-N-(3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
yl)-benzenesulfonamide,
20 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
24. Compounds according to any one of claims 1 to 21 selected from the group
consisting of:
2,3-Dichloro-N-(6-chloro-3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
yl)-benzenesulfonamide,
25 N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-2,4-difluoro-
benzenesulfonamide,
2,4-Difluoro-N-(3-oxo-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
benzenesulfonamide,
3-Chloro-2-fluoro-N-(3-oxo-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
80 benzenesulfonamide,
N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-3-cyano-
benzenesulfonamide,
Propane-2-sulfonic acid (1-benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
amide,
85 3-Cyano-N-(3-oxo-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-benzenesulfonamide,
2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonic acid (1-benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-

- indazol-5-yl)-amide,
 Propane-2-sulfonic acid (1-benzyl-6-chloro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-
 amide,
 Propane-2-sulfonic acid [6-chloro-1-(4-chloro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
 5 indazol-5-yl]-amide,
 N-(1-Benzyl-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-trifluoro-
 methanesulfonamide,
 Propane-2-sulfonic acid (1-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-amide,
 Propane-2-sulfonic acid [1-(3,4-difluoro-benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-
 10 yl]-amide,
 Propane-2-sulfonic acid [1-(2-methoxy-ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl]-
 amide, and
 N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-C-cyclopropyl-
 methanesulfonamide
 15 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
25. The compound according to any one of claims 1 to 21 which is:
 N-(1-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl)-C-cyclopropyl-
 methanesulfonamide
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 20 26. A process for the preparation of compounds according to any of claims 1 to 25
 comprising the reaction of a compound of formula (II)



with a compound of formula (III)



- 25 wherein R¹ to R⁷ are as defined in any of claims 1 to 25.

27. Compounds according to any of claims 1 to 25, when prepared by a process as defined in claim 26.
28. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 19 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.
- 5 29. Compounds according to any of claims 1 to 25 for use as therapeutic active substances.
30. Compounds according to any of claims 1 to 25 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are caused by disorders associated with the enzyme 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1.
- 10 31. A method for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are caused by disorders associated with the enzyme 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1, particularly for the treatment and/or prophylaxis of metabolic disorders, obesity, dyslipidaemia, hypertension and/or diabetes, particularly diabetes type II, which method comprises administering an effective amount of a compound as defined in
15 any of claims 1 to 25.
32. The use of compounds according to any of claims 1 to 25 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are caused by disorders associated with the enzyme 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1.
33. The use of compounds according to any of claims 1 to 25 for the therapeutic and/or
20 prophylactic treatment of metabolic disorders, obesity, dyslipidaemia, hypertension and/or diabetes.
34. The use of compounds according to any of claims 1 to 25 for the preparation of medicaments for the treatment and prophylaxis of diseases which are caused by disorders associated with the enzyme 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1.
- 25 35. The use of compounds according to any of claims 1 to 25 for the preparation of medicaments for the treatment and prophylaxis of metabolic disorders, obesity, dyslipidaemia, hypertension and/or diabetes.
36. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22785	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010175	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 21.09.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29.09.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D231/56 C07D413/12 C07D407/12 C07D403/04 A61K31/416 A61K31/4245 A61K31/4439 A61P3/04 A61P3/10																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas). 4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td style="width: 70%;">Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 30.03.2006	Fecha de terminación de este reporte 17.08.2006																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 892399-0 Tx: 523656 epmu d Fax. +49 892399-4465	Funcionario autorizado Uselli, A Teléfono No. +49 89 2399-																									

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/010175

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, en el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-65 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-36 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/010175**Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 31-33 (aplicabilidad industrial), 36

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.31-33 (aplicabilidad industrial) se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 36 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja separada

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones

- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/010175

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-35 No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-35 No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-30,34,35 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7):

ver hoja separada

CASILLA No.VI Ciertos documentos citados

- 1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)**
y/o
- 2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)**

ver hoja separada

51

Re Item III.

1 Las Reivindicaciones 31 a 33 se relacionan con el objeto considerado por esta Autoridad a ser cubierto por las medidas de la regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no será formulada opinión alguna con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones, compárese Artículo 34(4)(a)(i) PCT.

2- la reivindicación 36 es tan poco clara que una opinión significativa re novedad y nivel inventivo no puede formularse (regla 66.2(a)(i) PCT).

Re Item V.

1- Se hace alusión a los siguientes documentos:

d1: US 2003/166689 A1 (KURZ GUIDO ET AL) 4 septiembre 2003 (2003-09-04)

2- Novedad

Los compuestos presentes difieren de los compuestos de d1 al menos en consideración del anillo indazolona.

Por tanto, los requerimientos del Art. 33.2 de la PCT son satisfechos.

3- Nivel Inventivo

EL solicitante se ha fijado la tarea de proveer inhibidores novedosos del 11b-HSD1 útiles en el tratamiento de varias condiciones tales como obesidad y diabetes.

Los resultado experimentales revelados en la página 24 de la descripción muestran que los compuestos de fórmula (I) en realidad poseen la actividad reivindicada . En conformidad, partiendo de d1, quien revela algunos inhibidores del 11b-HSD1, el problema técnico subyacente de la invención puede ser visto en la presentación de inhibidores del 11b-HSD1 adicionales.

No existe indicación alguna en d1 para resolver este problema mediante el suministro de derivados del indazolona .

En conformidad, los requerimientos del Art. 33.3 PCT son satisfechos.

Re Item VI.

57

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/010175

d2: WO 2005/060963 A (PFIZER INC; EDWARDS, MARTIN, PAUL; JOHNSON, THEODORE,
OTTO, JR; NAIR,) 7 de Julio de 2005 (2005-07-07)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22785	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2005/010175	International filing date (day/month/year) 21.09.2005	Priority date (day/month/year) 29.09.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D231/56 C07D413/12 C07D407/12 C07D403/04 A61K31/416 A61K31/4245 A61K31/4439 A61P3/04 A61P3/10			
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 30.03.2006		Date of completion of this report 17.08.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized officer Usuelli, A Telephone No. +49 89 2399- 	

SA

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-65 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

5

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 31-33 (industrial applicability), 36
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 31-33 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 36 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/010175

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-30,34,35
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item III.

1- Claims 31 to 33 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims, cf. Article 34(4)(a)(i) PCT.

2- Claim 36 is so unclear that a meaningful opinion re novelty and inventive step cannot be formulated (Rule 66.2 (a)(i) PCT).

Re Item V.

1- Reference is made to the following documents:

d1: US 2003/166689 A1 (KURZ GUIDO ET AL) 4 September 2003 (2003-09-04)

2- Novelty

Present compounds differ from the compounds of d1 at least on account of the indazolone ring.

Therefore, the requirements of Art. 33.2 PCT are met.

3- Inventive Step

The applicant has set himself the task of providing novel 11b-HSD1 inhibitors useful in the treatment of various conditions such as obesity and diabetes.

The experimental results disclosed at page 24 of the description show that the compounds of formula (I) indeed possess the claimed activity. Accordingly, starting from d1, which discloses some 11b-HSD1 inhibitors, the technical problem underlying the invention can be seen in the provision of further 11b-HSD1 inhibitors.

There is no indication in d1 for solving this problem by the provision of indazolone derivatives.

Accordingly, the requirements of Art. 33.3 PCT are met.

Re Item VI.

58

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/EP2005/010175

d2: WO 2005/060963 A (PFIZER INC; EDWARDS, MARTIN, PAUL; JOHNSON,
THEODORE, OTTO, JR; NAIR,) 7 July 2005 (2005-07-07)

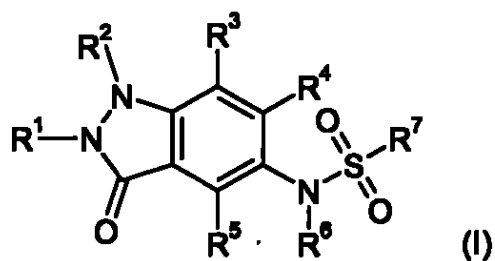
ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE INDAZOLONA COMO INHIBIDORES DE LA 11 β -HSD1RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de la fórmula (I)



5

así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ a R⁷ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas. Los

10 compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la 11 β -HSD1.

15

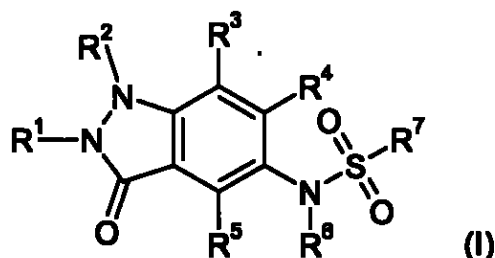
20

25

DERIVADOS DE INDAZOLONA COMO INHIBIDORES DE LA 11 β -HSD1

La presente invención se refiere a nuevos derivados de
5 indazolona que son útiles como inhibidores de la 11 β -HSD1.

La invención se refiere en particular a compuestos de
la fórmula (I)



en la que

- 10 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior;
- R² es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho
- 15 alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y C(O)NR⁸R⁹;
- R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 20 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ es arilo, heteroarilo, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y
5 cicloalquilo;

R⁸ y R⁹, con independencia entre sí, se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los glucocorticoides (cortisol en los humanos, corti-
10 costeronas en los ratones y las ratas) son un grupo importante de adrenocorticosteroides que regulan muchos procesos metabólicos y hemostáticos y constituyen un componente clave de respuesta al estrés. Los glucocorticoides actúan a través de los receptores intracelulares de glucocorticoides y, en
15 algunos tejidos, a través de receptores mineralocorticoides; ambos son factores de transcripción nuclear. La acción de los glucocorticoides en los tejidos diana depende no solo de las concentraciones de esteroides en circulación y de la expresión celular de los receptores, sino también de las
20 enzimas intracelulares que determinan de modo crítico hasta qué punto los glucocorticoides van a tener acceso a los receptores en formas activas. Las 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasas (11beta-HSD) catalizan la interconversión del principal 11-hidroxi-glucocorticoide activo (cortisol en los
25 hombres) y sus metabolitos 11-ceto inactivos (cortisona en los hombres).

La enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) interconvierte los glucocorticoides

inactivos en activos, desempeñando un papel importante en la modulación local de la concentración de agonistas celulares y de este modo en la activación de receptores de corticosteroides en los tejidos diana. En un estudio reciente realizado por F. Hoffmann-La Roche se analizan las diferencias de expresión genética en personas delgadas y obesas, empleando la tecnología de ordenamiento genético con el fin de identificar los cambios específicos de expresión genética que puedan estar asociados con la resistencia a la insulina o a un metabolismo alterado. Este estudio pone de manifiesto que el mRNA de la 11beta-HSD1 está regulado hasta el doble en el tejido adiposo de individuos obesos. Además, la sobreexpresión de la 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a la obesidad visceral y a un fenotipo similar al síndrome X (Masuzaki H. y col., Science, 7 de diciembre de 2001; 294 (5549), 2166-70). Tomados en su conjunto, estos datos apoyan en gran manera el rol importante de la 11beta-HSD1 en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de glucosa y de los parámetros lípidos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta enzima podría reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso de los sujetos obesos.

La primera indicación farmacológica de que la inhibición de la 11beta-HSD1 en los hombres puede tener efectos beneficiosos se obtuvo utilizando la carbenoxolona, un fármaco anti-úlceras que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la enzima afín 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona

conduce a un incremento de la sensibilidad a la insulina, que indica que la inhibición de la 11beta-HSD1 puede reducir los niveles de cortisol celular y por ello minimizar sus efectos nocivos (Walker y col. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

La 11beta-HSD1 se expresa en muchos tejidos, incluidos el hígado, el tejido adiposo, los músculos lisos vasculares, el páncreas y el cerebro. Su actividad depende de la NADP(H) y tiene una afinidad relativamente baja con su sustrato (si se compara con la 11beta-HSD2). La 11beta-HSD1 de materiales homogeneizados de tejidos y si se purifica es bidireccional, presentando reacciones tanto de 11beta-deshidrogenasa como de 11beta-reductasa, con una mayor estabilidad en la actividad de deshidrogenasa (P.M. Stewart y Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57 (1999), pp. 249-324). Sin embargo, cuando se ensaya la actividad de la enzima en células intactas, predomina la actividad de la 11beta-reductasa, que regenera glucocorticoides activos a partir de formas 11-ceto inertes. Tal regeneración de glucocorticoides incrementará los niveles de glucocorticoides intracelulares efectivos y, de este modo, ampliará la actividad de los glucocorticoides. Esta concentración elevada de cortisol celular es la que puede conducir a una producción mayor de glucosa en el hígado, a la diferenciación de adipocitos y a la resistencia a la insulina.

La inhibición de la 11beta-HSD1 podría no solo reducir los síntomas típicos asociados al síndrome X/diabetes, sino también ser segura y no tener efectos secundarios importantes. Los estudios sobre el inhibidor inespecífico carbeno-

xolona ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de inhibidores específicos de 11beta-HSD1. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y se traduce en un aumento de la presión sanguínea. A diferencia de ello, la inhibición de la 11beta-HSD1 debería tolerarse bien porque se ha encontrado que los ratones "knockout" 11beta-HSD1 están sanos y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 23 de diciembre de 1997; 94(26), 14924-9). De forma similar, si se someten a inanición, estos ratones tienen una activación atenuada de enzimas hepáticas clave que intervienen en la gluconeogénesis. Además, estos ratones tienen mejores perfiles de lípidos y de lipoproteínas, lo cual sugiere que la inhibición de la HSD1 podría ser muy segura y eficaz. Los artículos recientes indican que los inhibidores de la 11beta-HSD1 podrían ser también beneficiosos para reducir la presión sanguínea alta (Masuzaki H. y col., J. Clin. Invest., julio de 2003; 112(1), 83-90; Rauz S. y col., Q. J. M., julio de 2003; 96(7), 481-90), mejorar el conocimiento (Sandeep, T.C. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 27 de abril de 2004; 101(17), 6734-9) o mejorar las deficiencias que conlleva la enfermedad de Alzheimer. Considerada en su conjunto, la inhibición de la 11beta-HSD1 podría ser una estrategia segura y eficaz para tratar los síntomas de la diabetes, la obesidad y otras enfermedades.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son nuevos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. Son en particular inhibidores de la

11b-HSD1 y despliegan selectividad contra la enzima afín, la 11beta-HSD2. Por consiguiente, los compuestos que son inhibidores específicos de la 11beta-HSD1 pueden utilizarse en una estrategia p.ej. para reducir los niveles de glucosa en la sangre y para normalizar los parámetros lípidos en pacientes diabéticos de tipo 2 modulando la concentración local del glucocorticoide activo, el cortisol, en el tejido diana (hígado, tejido adiposo).

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II. Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además en la profilaxis y/o el tratamiento de la alta presión ocular, el conocimiento, la enfermedad de Alzheimer y/o la neurodegeneración.

Son objetos de la presente invención de por sí los compuestos de la fórmula I y sus sales ya mencionados antes de por sí y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, los productos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades, en especial el tratamiento o la profilaxis de trastornos de ingestión de comida, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II, y el uso de dichos compuestos, sales y

ésteres para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

5 Los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con agonistas PPAR (alfa, gamma, delta), DHEA (deshidroepiandrosterona), inhibidores DPPIV, insulina y/o inhibidores de lipasa, en particular el orlistato.

A menos que se indique lo contrario, las definiciones
10 siguientes se establecen para ilustrar y precisar el significado y el alcance de los distintos términos empleados para describir la invención.

En esta descripción, el término "inferior" se emplea para significar un grupo que tiene de uno a siete átomos de
15 carbono, con preferencia de de uno a cuatro.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo alifático saturado
20 monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis, con mayor preferencia de uno a diez. Los grupos alquilo inferior definidos a continuación son también grupos alquilo preferidos.

25 El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro. Este término se

ejemplifica con los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos, p.ej. por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior o aminocarbonilo.

5 Son preferidos los grupos alquilo inferior sin sustituir.

El término "fluor-alquilo inferior" significa grupos alquilo inferior que están sustituidos una o varias veces por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior el CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

10 El término "cicloalquilo" significa un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alcoxi" significa el grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que
15 R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" significa el grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que R' es un alquilo inferior.

El término "fluor-alcoxi inferior" significa el grupo $\text{R}''-\text{O}-$, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos de fluor-alcoxi inferior el CFH_2-O , $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}$, CF_3-O , $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}$,
20 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-\text{O}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{O}$.

El término "amino", solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo
25 alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, $-\text{NH}_2$, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirro-

lidin-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino.

El término "alquileo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene con preferencia de 1 a 16 átomos de carbono, con mayor preferencia hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquileo inferior que se describen a continuación son también grupos alquileo preferidos. El término "alquileo inferior" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia 1 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono. Son preferidos los grupos alquileo de cadena lineal o los grupos alquileo inferior.

El término "arilo", solo o en combinación, significa el grupo fenilo o naftilo, con preferencia el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces, con preferencia de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, amino, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, dioxo-alquileo inferior (que forma p.ej. un grupo benzodioxilo), alquilo inferior-sufo- nilo, aminosulfonilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-carboniloxi, alquilo inferior-carbonil-NH, alcoxi inferior-carbonilo, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, cicloalquilo, feniloxi y metil-oxadiazolilo. Los sustituyentes preferidos son halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior y CN.

El término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, oxo-piridazinilo, pirimidinilo, 2-oxo-piridinilo, 2-oxo-pirimidinilo pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo o indazolilo.

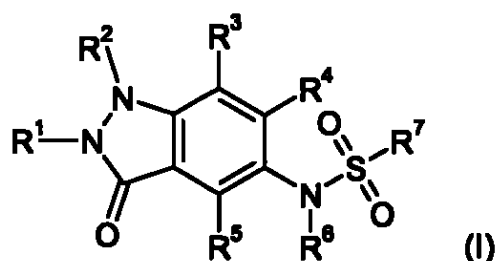
Un grupo heteroarilo preferido es el piridinilo. Un grupo heteroarilo puede tener un patrón de sustitución similar al descrito anteriormente con ocasión del término "arilo".

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, como son el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido trifluoracético, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico o el ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I), en la que está presente un grupo COOH, pueden formar también sales con bases. Son ejemplos de este tipo de sales las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas p.ej. la sal de Na, K, Ca o de trimetilamonio. El término "sales

farmacéuticamente aceptables" se refiere también a estas sales. Son preferidas las sales obtenidas por adición de un ácido.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar además
5 solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I que era inicialmente anhidro (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye
10 también los solvatos fisiológicamente aceptables.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

15 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior;

R² es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho
20 alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y C(O)NR⁸R⁹;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;

- R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 5 R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;
- R⁷ es arilo, heteroarilo, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y
- 10 cicloalquilo;
- R⁸ y R⁹, con independencia entre sí, se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o

15 varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereo-isómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. La invención abarca todas las

20 estas formas. Son preferidos los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) descritos anteriormente son aquellos en los que

- R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior;
- 25 R² es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3

- veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y C(O)NR⁸R⁹;
- R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 5 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;
- 10 R⁷ es arilo, heteroarilo, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno y alcoxi inferior;
- R⁸ y R⁹, con independencia entre sí, se eligen entre el grupo
- 15 formado por hidrógeno y alquilo inferior;
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descritos anteriormente, en la que R¹ es hidrógeno o alquilo inferior,

20 con preferencia R¹ es hidrógeno.

Otro objeto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es aril-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho

25 alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y C(O)NR⁸R⁹, en el que R⁸ y R⁹ tienen los significados definidos anteriormente. R² es con

preferencia aril-alquilo inferior o heteroaril-alquilo inferior, R^2 es con mayor preferencia bencilo o piridinilmetilo, en el que bencilo pueden estar opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos. Son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R^2 es bencilo, 4-fluor-bencilo, 4-clorobencilo, 3,4-difluor-bencilo o piridin-2-ilmetilo. Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R^2 es arilo, en particular fenilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es hidrógeno. Son preferidos además aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno o halógeno, en particular en la que R^4 es hidrógeno, flúor o cloro.

Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), en la que R^5 es hidrógeno o halógeno, en particular en la que R^5 es hidrógeno. Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) definida anteriormente son aquellos en los que R^6 es hidrógeno.

En otra forma preferida de ejecución de la presente invención, R^7 es alquilo inferior o arilo. Son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R^7 es alquilo inferior, fenilo o naftilo, en los que fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, dioxo-alquilenos inferior, halógeno, ciano, fenoxi y 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo. R^7 es con mayor preferencia fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes.

yentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y ciano, en particular 3-cloro-2-metil-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3-cloro-4-fluor-fenilo, 3-trifluormetil-4-fluor-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,5-
5 difluor-fenilo, 3-cloro-2-fluor-fenilo, 5-cloro-2-fluor-fenilo o 2-cloro-fenilo. Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) descrita anteriormente son aquellos, en los que R' es fluor-alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por ciclopropilo, en especial aquellos en los que R' es ciclo-
10 propil-metilo.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) son los seleccionados entre el grupo formado por:

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,

15 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida,

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-
20 bencenosulfonamida,

(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida,

25 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida,

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonamida,

- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-difluor-bencenosulfonamida,
- 5 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-propil-bencenosulfonamida,
- (1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-2,5-
- 10 dimetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- 15 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-5-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenoxi-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(5-metil-
- 20 [1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida,
- 25 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3,5-bis-trifluormetil-bencenosulfonamida,

- (1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-N-dimetil-bencenosulfonamida,
5 N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-4-fluor-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
10 3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-4-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
15 4-cloro-2,5-dimetil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida,
20 3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
25 3-ciano-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
3-difluormetoxi-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,

- 4-ciano- (1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il) -benceno-sulfonamida,
- 4-fluor-N- (1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- 5 3-cloro-4-fluor-N- (1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -bencenosulfonamida,
- 2,4-dicloro- (1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il) -5-metil-bencenosulfonamida,
- 3-cloro-N- (1-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2-metil-
- 10 bencenosulfonamida,
- 3-cloro- (1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il) -2-metil-bencenosulfonamida,
- 3-cloro- (1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il) -4-fluor-bencenosulfonamida,
- 15 (1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il) -4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- 3-cloro- (1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il) -bencenosulfonamida,
- 2,4-dicloro- (1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-
- 20 il) -5-metil-bencenosulfonamida,
- 3-cloro- [1- (2-metoxi-etil) -3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il] -2-metil-bencenosulfonamida,
- 4-fluor- [1- (2-metoxi-etil) -3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il] -3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- 25 3-cloro-4-fluor- [1- (2-metoxi-etil) -3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il] -bencenosulfonamida,
- 2,4-dicloro- [1- (2-metoxi-etil) -3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il] -6-metil-bencenosulfonamida,

- 3-cloro-2-metil-N-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
4-fluor-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
5 4-fluor-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-
10 indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
4-fluor-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida,
15 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,3-
20 dicloro-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-ciano-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bencenosulfonamida,
25 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida,

- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
- 5 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-
- 10 ro-2-fluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
- 15 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-bencenosulfonamida,
- (1-bencil-4-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-
- 20 fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-bencenosulfonamida,
- 25 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,

- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 5 3-difluormetoxi-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 [1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
 10 del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico,
 2,4-dicloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 5-cloro-2,4-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 15 4-cloro-2,5-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-ciano-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-
 20 bencenosulfonamida,
 [1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico,
 3-cloro-4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 25 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida,

- [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
5 [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-5-metil-bencenosulfonamida,
3,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
10 4,5-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-fluor-bencenosulfonamida,
2,4,5-tricloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
15 2,3-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida,
20 N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
25 N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,

- 2,3-dicloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 [1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
 del ácido naftaleno-1-sulfónico,
- 5 3-cloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 [1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico,
- 10 2,3-dicloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida, .
 N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida,
- 15 N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-
- 20 fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida,
- 25 N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 5-cloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fluor-bencenosulfonamida,

2,3-dicloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
5 N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
2-[5-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il]-metil-acetamida,
2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida y
10 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son los seleccionados entre el grupo formado por:

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida,
20 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-bencenosulfonamida,
25 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,

- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
 5 3-ciano-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 2,3-dicloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida, .
 3-cloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
 10 il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 15 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida y
 3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-
 20 indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) son los seleccionados entre el grupo formado por:
 2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-
 25 1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-difluor-bencenosulfonamida,
 2,4-difluor-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-

- bencenosulfonamida,
- 3-cloro-2-fluor-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-
- 5 ciano-bencenosulfonamida,
- (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
- 3-ciano-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
- 10 (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico,
- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
- [6-cloro-1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
- 15 il]-amida del ácido propano-2-sulfónico,
- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-trifluor-metanosulfonamida,
- (1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
- 20 [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico,
- [1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico y
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-C-ciclopropil-
- 25 metanosulfonamida
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

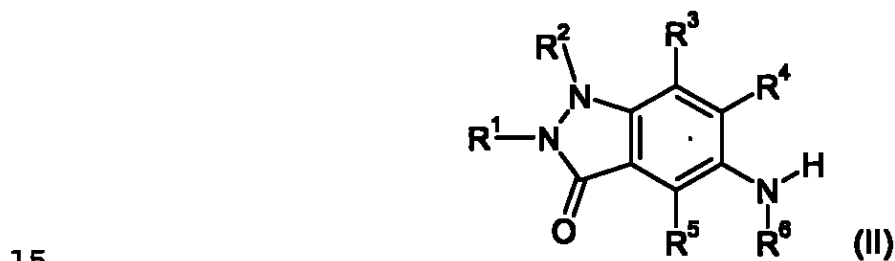
Otro ejemplo de un compuesto especialmente preferido de la fórmula (I) es:

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-C-ciclopropil-
metanosulfonamida

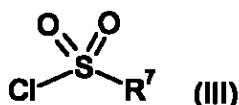
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se observará que los compuestos de la presente
5 invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para
obtener derivados que son capaces de convertirse "in vivo" de
nuevo en el compuesto original. Los compuestos fisiológica-
mente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces
de producir "in vivo" los compuestos originales de la fórmula
10 general (I) se hallan también dentro del alcance de la
presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso de
obtención de los compuestos definidos anteriormente, que
consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



con un compuesto de la fórmula (III)



en la que de R¹ a R⁷ tienen los significados definidos ante-
riormente.

20 Dicho proceso puede llevarse a cabo en condiciones
conocidas de los expertos en la materia, p.ej. en presencia
de una base del tipo trietilamina o (4-dimetilamino)-piridina

(DMAP), en un disolvente del tipo THF, etanol, cloruro de metileno DMF o DMSO o en piridina como disolvente, con o sin la adición de una base, por ejemplo trietilamina o DMAP, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

- 5 La invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, cuando se obtienen por el procedimiento definido antes.

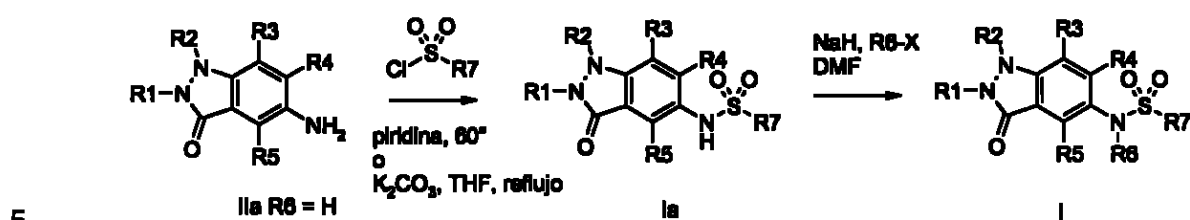
Descripción general de los procesos

10 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis consecutivos o convergentes. Las síntesis de la presente invención se presentan en los esquemas siguientes. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes ya son conocidos de
15 la personas expertas en la materia. Los sustituyentes y los índices que se utilizan en la descripción que sigue de los procesos tienen los significados que se han definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

20 En general, los compuestos de tipo I son fácilmente accesibles por sulfonilación de la 5-amino-1,2-dihidro-indazol-3-ona de la fórmula IIa oportunamente sustituida ($R_6 = H$) con cloruros de sulfonilo, en varias condiciones que ya son conocidas de las personas expertas en la materia. Los ejemplos de tales condiciones son - tal como se indica en el
25 esquema 1 posterior - p.ej. piridina a temperaturas elevadas o THF en condiciones de reflujo, en presencia de una base del tipo carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, trietil-amina o similares. Los cloruros de sulfonilo son

productos comerciales o se conocen por la bibliografía técnica o son accesibles por procedimientos conocidos de las personas expertas en la materia.

Esquema 1:



Opcionalmente, los compuestos de la fórmula Ia, en la que R6 = H, obtenidos de esta manera pueden sustituirse posteriormente sobre el nitrógeno de la sulfonamida por tratamiento con una base del tipo hidruro sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico o similares, en un disolvente del tipo DMF o THF o similar, y posterior alquilación del anión resultante con un haluro de alquilo, por ejemplo el yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de bencilo o similares, con el fin de introducir el sustituyente R6 deseado. Opcionalmente, R6 puede introducirse por alquilación del compuesto de la fórmula IIa mediante procedimientos ya conocidos de las personas expertas en la materia.

10

15

Las 5-amino-1,2-dihidro-indazol-3-onas apropiadamente sustituidas de la fórmula IIa ya son conocidas por la bibliografía técnica o pueden obtenerse de modo similar al descrito en procedimientos de la bibliografía partiendo de materiales conocidos y con arreglo al esquema 2- p.ej. por condensación del ácido 2-fluorbenzoico apropiadamente funcionalizado de la fórmula III con hidrazina hidratada en etanol y ciclación en condiciones ácidas, seguidas por una alqui-

20

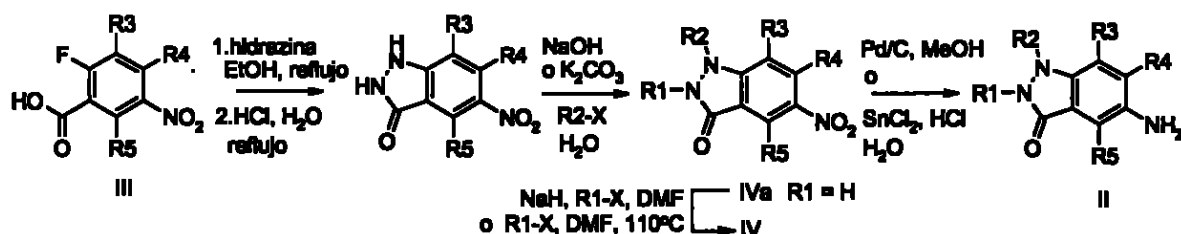
25

lación con R²-X, obteniéndose los compuestos de la fórmula IVa (R⁶ = H), una alquilación opcional con R¹-X (en condiciones térmicas o básicas, de modo similar al descrito en Heterocycles 1997, 45, 129-36 o J. Med. Chem. 1991, 34, 1492-1503) permite obtener los compuestos de la fórmula IV y la hidrogenación del grupo nitro (Schindler y col., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 1998, 331, 13-21).

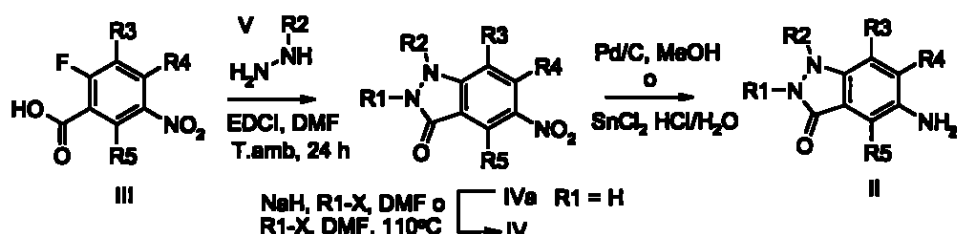
Como alternativa se obtiene las 5-amino-1,2-dihidro-indazol-3-onas oportunamente sustituidas de la fórmula II con arreglo al esquema general 3 mediante una condensación de una operación del ácido 2-fluorbenzoico apropiadamente funcionalizado de la fórmula III con una hidrazina R¹NHNH₂ apropiadamente sustituida de la fórmula V, en presencia de un agente de unión, en DMF, y posterior alquilación opcional con R¹-X (en condiciones térmicas o ácidas, de modo similar a los procedimientos descritos en Heterocycles 1997, 45, 129-36 o J. Med. Chem. 1991, 34, 1492-1503) y reducción del grupo nitro. Las 5-amino-1,2-dihidro-indazol-3-onas de la fórmula II en las que R² = arilo o heteroarilo pueden obtenerse también por un método similar al descrito por Menon y col., Combin. Chem. and High-Throughput Screen. 2003, 6, 471-480. Los materiales de partida de la fórmula III apropiadamente sustituida son productos comerciales o son conocidos por la bibliografía técnica o pueden obtenerse por métodos similares a los procedimientos de la bibliografía partiendo de materias primas conocidas. Las hidrazinas adecuadamente sustituidas de la fórmula V son productos comerciales o son conocidas por la bibliografía técnica o pueden sintetizarse por métodos

similares a los procedimientos de la bibliografía (descritos por ejemplo en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42; J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7981-4 o Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1357-1366).

5 Esquema 2:



Esquema 3:



10

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1 (11bHSD1). Los ejemplos de tales enfermedades son los trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II. Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además para la profilaxis y/o tratamiento de la presión ocular elevada, la cognición, la enfermedad de Alzheimer y/o la neurodegeneración.

Por consiguiente, la invención se refiere también a

composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido anteriormente y un adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a compuestos definidos
5 antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-
deshidrogenasa 1 (11bHSD1), en particular como sustancias
10 terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

La invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades causadas por
15 trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos metabólicos, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, en particular la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz
20 de un compuesto ya definido anteriormente.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere al uso de los compuestos definidos anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-
25 hidroxesteroide-deshidrogenasa 1, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos metabólicos, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

La invención se refiere además al uso de los compuestos definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-
 5 hidroxisteroide-deshidrogenasa 1, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos metabólicos, obesidad, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

La prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo
 10 II es la indicación preferida.

Procedimientos de ensayo

Expresión transitoria y purificación parcial:

Se clona el cDNA que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana en el vector de expresión pcDNA3 (Stratagene). Se
 15 utiliza este constructo (para más detalles, véase Alex Odermatt y col.; J. Biol. Chem., 1999, vol. 274, número 40, 28762-28770) para la expresión transitoria de la proteína en las células HEK293 (número de ATCC: CRL-1573, descritas en Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977))
 20 empleando la lipofectamina. 48 h después de la transfección se lavan las células dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo. A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM EDTA; 100 mM NaCl)
 25 enfriado con hielo. Se lisan las células mediante homogeneización de Potter (20 veces). Se somete el material homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato giratorio (salida: 10%; 2 x 30 seg.) y se clarifica con una centrifu-

gación de baja velocidad (10 min x 9000 rpm; 4°C). Se recoge la fracción microsómica mediante una centrifugación de alta velocidad (60 min x 110.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote resultante en tampón de almacenaje (20 mM Tris, pH 7,5; 1 mM EDTA; 10% de glicerina) y se repite la centrifugación. Se recoge de nuevo el culote resultante, que contiene la fracción microsómica, en tampón de almacenaje y se divide en partes alícuotas que se guardan congeladas en nitrógeno líquido hasta el momento de su utilización.

10 Generación de líneas celulares estables que expresan la 11beta-HSD1

Se utiliza también el mismo constructo empleado para la expresión transitoria de la 11beta-HSD1 humana para establecer líneas celulares que expresen de modo estable la proteína. En resumen, se transfectan las células (HEK293) con el constructo 11beta-HSD1 empleando el reactivo lipofectamina (Gibco BRL) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Dos días después de la transfección se inicia la selección con geneticina (0,8 mg/ml) y se aíslan varios clones estables. Un clon se utiliza después para la caracterización farmacológica.

Ensayo microsómico

Se incuban los microsomas aislados de las células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana (para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de ensayo (100 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 mM EGTA; 1 mM MgCl; 250 mM sucrosa; 20 mM Tris, pH 7,4; cortisona 50-200 nM y NADPH 1 mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensa-

yar. Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 µM). Se determina la cantidad de cortisol producido en este ensayo utilizando un
5 kit de detección de cortisol basado en el ELISA, que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.). Se caracterizan los inhibidores por sus valores IC50, es decir, la concentración que consigue reducir al 50 % la producción del cortisol.

10 Ensayo celular

Para determinar el efecto de los inhibidores en las células HEK293 intactas se cultivan células que expresen de modo estable la 11beta-HSD1 humana (ver antes) en placas de 96 hoyos en DMEM. A estas células se les añaden en primer
15 lugar los inhibidores y 60 min después la cortisona. Después de una incubación a 37°C de 60 min en una atmósfera con un 5% de CO2 se retira una parte del medio y se determina la conversión de la cortisona en cortisol empleando un kit ELISA que es un producto comercial (distribuido por Assay Design,
20 Inc.).

Los resultados obtenidos en el ensayo microsómico empleando como compuesto de ensayo los compuestos representativos de la invención se recogen en la tabla siguiente:

<u>compuesto</u>	11-beta-HSD1 humana; IC ₅₀ (nM)
ejemplo 2	0,007
ejemplo 35	0,101

Los compuestos descritos anteriormente tienen valores IC_{50} inferiores a 1000 μM ; los compuestos preferidos tienen valores IC_{50} inferiores a 100 μM . Los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC_{50} inferiores a 10 μM . Estos resultados se han obtenido mediante el ensayo recién descrito.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparados farmacéuticos). Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras,

las grasas, las sustancias semisólidas y los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la
5 sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por
10 ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edul-
15 corantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Según la invención, los compuestos de la fórmula I y
20 sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de la artritis, de enfermedades cardiovasculares, diabetes, fallo renal y en particular de los desórdenes en la ingestión de comida y de la obesidad. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y,
25 obviamente, deberá ajustarse a los requisitos peculiares de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con

preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden ser, por ejemplo, de la misma cantidad. Sin embargo se da por supuesto que el límite superior
5 indicado podrá rebasarse, si se considera oportuno.

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

Ejemplos

Ejemplo 1

10 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 1-bencil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

A una solución de ácido 2-fluor-5-nitrobenzoico (0,5 g) en DMF (9 ml) se le añade el TBTU (1,04 g) y después la N-
15 etildiisopropilamina (2,3 ml). Pasados 10 minutos se añade la bencilhidrazina.2HCl (0,63 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 22 horas y se vierte sobre una solución acuosa 1N de HCl y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato
20 sódico, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía combiflash ISCO se obtiene la 1-bencil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada pura (0,26 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI⁻) = 268,3 ([M-H]⁻).

Paso B] 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona

25 A una solución de 1-bencil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,44 g) en MeOH (50 ml) se le añade el catalizador Pd al 10 % sobre C (0,1 g) y se agita la mezcla reaccionante durante cuatro horas a temperatura ambiente en atmósfera de

hidrógeno empleando un globo. Después de este tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite[®], que se lava con más EtOAc. Se reúnen las soluciones orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose la 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (0,39 g) que se utiliza para la reacción siguiente sin más purificación. EM (ESI⁺) = 240,1 ([M+H]⁺).

Paso C) N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

10 A una solución de 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,04 g) en piridina (1 ml) se le añade el cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0,038 g) en una porción. Se agita la solución a 60°C durante 24 horas. Después se elimina la piridina con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc/agua
15 y se separa. Se extrae la fase acuosa dos veces más con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se separa el agente deshidratante por filtración y se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Se purifica el
20 material en bruto por cromatografía de columna flash, eluyendo con EtOAc/n-heptano/1% de AcOH, obteniéndose la N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida deseada (0,015 g) en forma de polvo de color amarillo pálido. EM (ESI⁺) = 428,4 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 2

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 empleando la 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y el cloruro de 3-cloro-4-fluor-bencenosulfonilo, en forma de sólido anaranjado. EM (ESI⁻) = 430,3 ([M-H]⁻).

5 Ejemplo 3

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-(trifluormetil)bencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 448,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁻) = 446,1 ([M-H]⁻).

20 Ejemplo 5

(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 1-naftalenobencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁻) = 428,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 6

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺) = 428,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 7

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 8

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo, en forma de sólido marrón. EM (ESI⁻): 460,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 9

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2-trifluormetilbencenosulfonilo, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 446,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 10

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-difluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,4-difluorbencenosulfonilo, en forma de sólido marrón. EM (ESI⁻): 414,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 11

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-propil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 4-propilbencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 12

(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonilo, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 438,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,040 g) y cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilsulfonilo, en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 442,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-trifluormetil-4-clorobencenosulfonilo, en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 482,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 464,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 16

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-5-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2-cloro-5-trifluormetil-bencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 480,3 [M-H]⁻).

Ejemplo 17

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-

3-ona y cloruro de 3-fenoxi-bencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 470,3 [M-H]⁻).

Ejemplo 18

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 460,4 [M-H]⁻).

Ejemplo 19

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 412,1 [M-H]⁻).

Ejemplo 20

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo, en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 408,0 [M-H]⁻).

Ejemplo 21

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-(difluormetoxi)-bencenosulfonilo, en forma de sólido incoloro. EM (ESI⁻): 444,1 [M-H]⁻).

5 Ejemplo 22

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3,5-bis-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3,5-bistrifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 514,3 [M-H]⁻).

Ejemplo 23

15 (1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-propano-2-sulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 344,3 [M-H]⁻).

20 Ejemplo 24

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-N-dimetil-bencenosulfonamida

A una solución de NaH (0,005 g de una dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF (2 ml) se le añade por goteo a 0°C la N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida en DMF (1 ml). Pasados 15 minutos se añade el MeI (0,017 g) y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se interrumpe la reacción con

agua y se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por
5 cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc/n-heptano) se obtiene la N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-N-dimetil-bencenosulfonamida deseada en forma de sólido blanco mate (13 mg). EM (ESI⁺): 442,4 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 25

N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-tri-fluormetil-bencenosulfonamida

Paso A] 1-alil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Se suspende la 5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona
15 (obtenida con arreglo a Org. Synth. 1949, 29, 54 o Chem. Ber. 1942, 75, 1104) (9,36 g) en 40 ml agua y 57,5 ml de KOH 1N. Se añade en una porción el bromuro de alilo (6,32 g). Se agita la mezcla a 75-80°C durante 1,5 horas. Después se le añaden el NaOH (del 15%, 5 ml) y bromuro de alilo (1 g). Se
20 agita la mezcla reaccionante durante 30 min más. Se neutraliza la mezcla con HCl 3N a <10°C y se filtra. Se lava el sólido con agua y se seca. Después se suspende el sólido en 10 ml de acetato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después se filtra y se seca, obte-
25 niéndose la 1-alil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (7,63 g) en forma de sólido amarillo.

Paso B] 5-amino-1-propil-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Se suspenden la 1-alil-5-nitroindazolona (1,42 g) y Pd al 10 % sobre C (250 mg) en MeOH (50 ml) y se hidrogena (globo de hidrógeno) a t.a. durante 4-5 h (o durante una noche). Se filtra, se elimina el MeOH y se seca el sólido con vacío, obteniéndose la 5-amino-1-propil-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (1,2 g), en forma de aceite en bruto. Este material se utiliza en la reacción siguiente sin ninguna purificación más.

Paso C] N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-propil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo.

Ejemplo 26

2,3-dicloro-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 25, empleando 5-amino-1-propil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo.

Ejemplo 27

3-cloro-4-fluor-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 25, empleando 5-amino-1-propil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-4-fluor-bencenosulfonilo.

Ejemplo 28

3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando fenetilhidrazina (paso A) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺): 442,3 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 29

3-cloro-4-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando fenetilhidrazina (paso A) y cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 442,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

4-cloro-2,5-dimetil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

15 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando fenetilhidrazina (paso A) y cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 456,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

20 N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando fenetilhidrazina (paso A) y cloruro de 3-trifluormetilsulfonilo (paso C), en forma de sólido rojo. EM (ESI⁺): 462,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Paso A] 1-isobutil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

A una solución de ácido 2-fluor-5-nitrobenzoico (1,5 g) en DMF (50 ml) se le añade el EDCI.HCl (1,71 g) y después la N-etildiisopropilamina (5,51 ml). Pasados 10 minutos se añade
5 la sal del ácido p-toluenosulfónico de la isobutilhidrazina (2,32 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 22 horas y se vierte sobre una solución acuosa 1N de HCl y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra
10 y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía combiflash ISCO se obtiene la 1-isobutil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona pura deseada (0,9 g), en forma de sólido amarillo. EM (ESI⁻): 234,1 ([M-H]⁻).

Paso B] 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-indazol-3-ona

15 A una solución de 1-isobutil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,9 g) en MeOH (50 ml) se le añade el catalizador Pd al 10 % sobre C (0,3 g) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora a 40°C en atmósfera de hidrógeno, empleando un globo. Después de este tiempo se filtra la mezcla
20 reaccionante a través de Celite[®], que se lava con más EtOAc. Se reúnen las soluciones orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose la 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (0,6 g) que se utiliza para la reacción siguiente sin más purificación. EM (ESI⁺): 206,1 ([M+H]⁺).

25 Paso C] N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

A una solución de 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,04 g) en piridina (1 ml) se le añade en una por-

ción el cloruro de 3-trifluormetilbencenosulfonilo (0,041 g). Se agita la solución a 60°C durante 24 horas. Después se elimina la piridina con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc/agua y se separa. Se extrae la fase acuosa dos veces
5 más con EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se separa el agente deshidratante por filtración y se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna
10 flash, eluyendo con EtOAc/n-heptano/1% de AcOH, de este modo se obtiene la N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida deseada (0,015 g), en forma de polvo de color amarillo pálido. EM (ESI⁺): 414,4 [M+H]⁺).

15 Ejemplo 33

3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-
20 indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo (paso C) en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 394,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida

25 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C) en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 394,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

3-ciano-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-
bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
5 en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-
indazol-3-ona y cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (paso C),
en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 371,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 36

3-difluormetoxi-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-
10 5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-
indazol-3-ona y cloruro de 3-difluormetoxi-bencenosulfonilo
(paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 412,4
15 [M+H]⁺).

Ejemplo 37

4-ciano-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-
bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
20 en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-
indazol-3-ona y cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo (paso C),
en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 371,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 38

4-fluor-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
25 il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-
indazol-3-ona y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosul-

fonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 432,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 39

3-cloro-4-fluor-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 398,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 40

2,4-dicloro-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-5-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,4-dimetil-5-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido anaranjado. EM (ESI⁺): 428,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 41

3-cloro-N-(1-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, utilizando la sal oxalato de la etilhidrazina (paso A) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺): 366,0 [M+H]⁺).

Ejemplo 42

3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ciclopropilmetil-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7981-4) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente rojo. EM (ESI⁺): 392,0 [M+H]⁺).

10 Ejemplo 43

3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-4-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ciclopropilmetil-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7981-4) y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido de color rosa. EM (ESI⁺): 396,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 44

20 (1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ciclopropilmetil-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7981-4) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente rojo. EM (ESI⁺): 430,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 45

3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ciclopropilmetil-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7981-4) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido anaranjado. EM (ESI⁺): 378,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 46

2,4-dicloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-5-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ciclopropilmetil-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7981-4) y cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido anaranjado. EM (ESI⁺): 426,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 47

3-cloro-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando (2-metoxi-etil)-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 396,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 48

4-fluor-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando (2-metoxi-etil)-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 434,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 49

3-cloro-4-fluor-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando (2-metoxi-etil)-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 400,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 50

2,4-dicloro-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando (2-metoxi-etil)-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 430,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 51

3-cloro-2-metil-N-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando (2,2,2-trifluor-etil)-hidrazina

(paso A) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido rojo. EM (ESI⁺): 420,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 52

4-fluor-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-in-
5 dazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando (2,2,2-trifluor-etil)-hidrazina (paso A) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido marrón. EM (ESI⁺): 458,4
10 [M+H]⁺).

Ejemplo 53

4-fluor-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando piridin-2-ilmetil-hidrazina (paso
15 A) (obtenida de modo similar a los ejemplos descritos en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 467,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 54

2,4-dicloro-6-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando piridin-2-ilmetil-hidrazina (paso
25 A) (obtenida de modo similar a los ejemplos descritos en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 463,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 55

3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando piridin-2-ilmetil-hidrazina (paso A) (obtenida de modo similar a los ejemplos descritos en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 429,4 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 56

4-fluor-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando piridin-2-ilmetil-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1357-1366) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 448,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

20 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando el ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 464,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 58

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
5 en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitro-
benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 4-fluor-
3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido
ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 498,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 59

10 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitro-
benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cloro-
15 2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligera-
mente marrón. EM (ESI⁻): 460,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 60

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
2,3-dicloro-bencenosulfonamida

20 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitro-
benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2,3-
dicloro-bencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligera-
mente marrón. EM (ESI⁻): 480,1 [M-H]⁻.

25 Ejemplo 61

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
3-ciano-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 437,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 62

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 446,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 63

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 4-cloro-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 514,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 64

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 4-cloro-

3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 478,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 65

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
5 2-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido
10 blanco. EM (ESI⁻): 480,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 66

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
15 en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-trifluormetoxibencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 496,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 67

20 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
2,5-difluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2,5-difluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente
25 mente rojo. EM (ESI⁻): 447,9 [M-H]⁻.

Ejemplo 68

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
2,4-dicloro-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
5 en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitro-
benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2,4-di-
clorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligera-
mente marrón. EM (ESI⁺): 482,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

10 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitro-
benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cloro-
15 2-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ama-
rillo. EM (ESI⁻): 464,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 70

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
3-trifluormetil-bencenosulfonamida

20 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitro-
benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-tri-
fluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido
ligeramente rojo. EM (ESI⁻): 480,0 [M-H]⁻.

25 Ejemplo 71

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cloro-6-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido marrón.

5 EM (ESI⁻): 464,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 72

N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-bencenosulfonamida

10 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 446,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 73

15 (1-bencil-4-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2-cloro-6-fluor-3-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 460,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 74

N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

25 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 4-fluor-

3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 484,5 [M+H]⁺).

Ejemplo 75

N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
5 2,3-dicloro-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitro-benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente
10 marrón. EM (ESI⁻): 464,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 76

N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
2,4-dicloro-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitro-benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente
15 marrón. EM (ESI⁻): 464,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 77

N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
20 3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitro-benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cloro-
25 2-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 447,9 [M-H]⁻.

Ejemplo 78

N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
5 en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitro-
benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cloro-
6-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligera-
mente marrón. EM (ESI⁻): 447,9 [M-H]⁻.

Ejemplo 79

10 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitro-ben-
zoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-trifluor-
15 metoxibencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligera-
mente marrón. EM (ESI⁺): 482,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

3-cloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-in-
dazol-5-il]-bencenosulfonamida

20 Paso A] 1-(4-fluor-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-
3-ona

Se suspende la 5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (obte-
nida con arreglo a Org. Synth. 1949, 29, 54 o Chem. Ber.
1942, 75, 1104) (0,7 g) en NaOH 1 N (4,2 ml) y se agita
25 durante 10 minutos a 75°C. Entonces se añade por goteo
durante 2 horas el bromuro de 4-fluorbencilo (0,48 ml). Se
agita la mezcla reaccionante durante una noche y se
interrumpe la reacción con una solución (acuosa) 2 N de HCl

al tiempo que se enfría en un baño de hielo. Se recoge el precipitado por filtración y se purifica el sólido en bruto por cromatografía de columna flash o se tritura con éter, obteniéndose la 1-(4-fluor-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona pura. EM (ESI⁻): 286,1 [M-H]⁻).

Paso B] 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona

A una solución de la 1-(4-fluor-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,81 g) en MeOH (100 ml) se le añade el catalizador Pd al 10 % sobre C (0,1 g) y se agita la mezcla reaccionante durante tres horas a 40°C en atmósfera de hidrógeno, empleando un globo. Después de este tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite[®], que se lava con más EtOAc. Se reúnen las soluciones orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose la 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (0,617 g) que se utiliza para la reacción siguiente sin más purificación. EM (ESI⁺): 258,3 ([M+H]⁺).

Paso C] 3-cloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

A una solución de 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,100 g) en piridina (1 ml) se le añade en una porción el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (0,082 g). Se agita la solución a 60°C durante 24 horas. Después se elimina la piridina con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc/agua y se separa. Se extrae la fase acuosa dos veces más con EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se separa el agente

deshidratante por filtración y se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash eluyendo con EtOAc/n-heptano/1% de AcOH, de este modo se obtiene la 3-cloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida deseada (0,087 g) en forma de sólido marrón. EM (ESI⁺): 432,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

3-difluormetoxi-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-difluormetoxibencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 464,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 482,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 83

[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-

dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 456,5 [M-H]⁻).

Ejemplo 84

5 2,4-dicloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón.
10 EM (ESI⁺): 480,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 85

5-cloro-2,4-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

15 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-4,6-difluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 468,4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 86

4-cloro-2,5-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 4-cloro-2,5-difluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM
25 (ESI⁺): 468,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 87

3-cloro-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 446,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

3-ciano-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 423,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 1-naftalenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 448,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

3-cloro-4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando 5-amino-1-(4-fluor-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 449,9 [M+H]⁺).

Ejemplo 91

3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 464,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 92

3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 468,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 93

[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 502,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 94

3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido anaranjado. EM (ESI⁺): 450,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 95

[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-trifluormetoxibencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 500,3 [M+H]⁺).

15 Ejemplo 96

2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-5-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 498,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 97

3,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo

(paso A) y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 484,4 [M+H]⁺).

Ejemplo 98

4,5-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
5 indazol-5-il]-2-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3,4-dicloro-6-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 502,1
10 [M+H]⁺).

Ejemplo 99

2,4,5-tricloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3,4,6-tricloro-bencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 520,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 100

2,3-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
20 indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 484,4 [M+H]⁺).

25 Ejemplo 101

2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 500,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

3-cloro-N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 2,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido de color rosa. EM (ESI⁺): 468,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 2,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 502,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

3-cloro-N-[1-(2,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 2,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 105

N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Paso A] 1-(4-cloro-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Se obtiene este compuesto de modo similar al paso A del ejemplo 77, empleando 5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (obtenida con arreglo a Org. Synth. 1949, 29, 54 o Chem. Ber. 1942, 75, 1104) y bromuro de 4-clorobencilo, de este modo se obtiene la 1-(4-cloro-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada en forma de sólido marrón. EM (ESI⁻): 302,3 [M-H]⁻.

Paso B] 5-amino-1-(4-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona

A la 1-(4-cloro-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,45 g) se le añade una solución de HCl (al 37% en agua) (5 ml) y después el SnCl₂ dihidratado (1,9 g). Se calienta la mezcla a 85°C durante una hora. Se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución de bicarbonato sódico, se filtra y se extrae el líquido filtrado con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna flash del residuo a través de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol se obtiene la 5-amino-1-(4-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (0,31 g) en forma de sólido marrón oscuro. EM (ESI⁺): 274,4 [M+H]⁺.

Paso C] N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al paso C del ejemplo 77, empleando cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 500,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

3-cloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

10 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando 5-amino-1-(4-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 462,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 107

2,3-dicloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando 5-amino-1-(4-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 482,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

25 [1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando 5-amino-1-(4-cloro-bencil)-1,2-

dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 1-naftalenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 464,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 109

3-cloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando bromuro de 2-cloro-4-fluorbenzilo (paso A) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 480,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando bromuro de 2-cloro-4-fluorbenzilo (paso A) y cloruro de 1-naftalenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 482,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

2,3-dicloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando bromuro de 2-cloro-4-fluorbenzilo (paso A) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 500,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando bromuro de 2-cloro-4-fluorbencilo (paso A) y cloruro de 4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁻): 516,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 113

N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando bromuro de 2-cloro-4-fluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-difluormetoxibencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁻): 496,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 114

N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 105, empleando bromuro de 2-cloro-4-fluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-trifluormetoxibencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁻): 514,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 115

3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Paso A] 3-(5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo

Se suspende la 5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (obtenida con arreglo a Org. Synth. 1949, 29, 54 o Chem. Ber.

1942, 75, 1104) (0,6 g) en agua (8 ml), se añade al matraz una solución acuosa 2N de K_2CO_3 (1,8 g) y se calienta la mezcla a 50°C durante 10 minutos. Después se añade por goteo el acrilonitrilo (0,24 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche y se interrumpe la reacción con una solución acuosa 2 N de HCl al tiempo que se enfría en un baño de hielo. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con EtOAc; n-heptano, 3% de AcOH) se obtiene el 3-(5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺: 233,3 [M+H]⁺).

Paso B] 3-(5-amino-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo

A una solución de 3-(5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo (0,521 g) en MeOH (50 ml) se le añade el catalizador de Pd al 10 % sobre C (0,13 g) y se agita la mezcla reaccionante durante 20 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, empleando un globo. Después de este tiempo se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite[®], que se lava con más EtOAc. Se reúnen las soluciones orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose el 3-(5-amino-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo deseado (0,45 g) que se utiliza para la reacción siguiente sin más purificación. EM (ESI⁺): 203,4 ([M+H]⁺).

Paso C] 3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

A una solución de 3-(5-amino-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo (0,08 g) en piridina (1 ml) se le añade en una porción el cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0,089 g). Se agita la solución a 60°C durante 24 horas.

5 Después se elimina la piridina con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc/agua y se separa. Se extrae la fase acuosa otras dos veces con EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se separa el agente deshidratante por filtración y se eliminan los

10 componentes volátiles con vacío, obteniéndose un residuo en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash, eluyendo con EtOAc/n-heptano/1% de AcOH, de este modo se obtiene la 3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

15 deseada (0,087 g), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 391,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 116

N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonamida

20 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 115, empleando 3-(5-amino-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo y cloruro de 4-fluor-3-trifluor-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 429,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

2,4-dicloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 115, empleando 3-(5-amino-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo y cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente rojo. EM (ESI⁺): 425,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 115, empleando 3-(5-amino-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-propionitrilo y cloruro de 3-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente rojo. EM (ESI⁺): 395,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Paso A] 6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Se suspende la 6-cloro-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (obtenida de modo similar a Org. Synth. 1949, 29, 54 o Chem. Ber. 1942, 75, 1104 a partir del ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitro-benzoico en dos pasos) (0,6 g) en agua (5 ml), se añade al matraz una solución acuosa 2N de K₂CO₃ (1 g) y se calienta la mezcla a 50°C durante 10 minutos. Entonces se añade por goteo el bromuro de 2-clorobencilo (0,40 g). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche y se neutraliza con HCl acuoso 2 N, al tiempo que se enfría con un baño de hielo. Se recoge el precipitado por filtración y se

tritadura con éter de dietilo, obteniéndose la 6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona pura deseada, en forma de sólido marrón. EM (ESI⁻): 336,3 [M-H]⁻.

Paso B] 5-amino-6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona

A la 6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,49 g) se le añade una solución acuosa de HCl (al 37%) (4 ml) y después el SnCl₂ dihidratado (2,6 g). Se calienta la mezcla a 85°C durante una hora. Se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución de bicarbonato sódico, se filtra y se extrae el líquido filtrado con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna flash del residuo a través de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol se obtiene la 5-amino-6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (0,33 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI⁺): 308,3 [M+H]⁺.

Paso C] N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

A una solución de 5-amino-6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona (0,070 g) en piridina (1 ml) se le añade en una porción el cloruro de 4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonilo (0,072 g). Se agita la solución a 60°C durante 24 horas. Después se elimina la piridina con vacío y se disuelve el residuo en EtOAc/agua y se separa. Se extrae la fase acuosa dos veces más con EtOAc, se reúnen las fases

orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato
sódico. Se separa el agente deshidratante por filtración y se
eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose un
residuo en bruto. Se purifica el material en bruto por croma-
5 tografía de columna flash, eluyendo con EtOAc/n-heptano/1% de
AcOH, de este modo se obtiene la N-[6-cloro-1-(2-cloro-ben-
cil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-fluor-3-trifluorme-
til-bencenosulfonamida deseada (0,024 g) en forma de sólido
ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 534,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 120

5-cloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-2-fluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 119, empleando 5-amino-6-cloro-1-(2-cloro-ben-
15 cil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-cloro-6-fluor-
bencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente
marrón. EM (ESI⁺): 500,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

2,3-dicloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida
20

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 119, empleando 5-amino-6-cloro-1-(2-cloro-ben-
cil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 2,3-diclorobence-
nosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón.
25 EM (ESI⁺): 518,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 122

3-cloro-N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 119, empleando 2-clorometil-piridina (paso A) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 463,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 123

N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 119, empleando 2-clorometil-piridina (paso A) y
10 cloruro de 4-fluor-3-trifluormetilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 501,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 124

2-[5-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il]-metil-acetamida

15 Parte A) (5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acetato de etilo

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso A), empleando hidrazino-acetato de etilo.HCl en forma de sólido anaranjado. EM (ESI⁻): 264,1 [M-
20 H]⁻.

Parte B) ácido (5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acético

A una solución de (5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acetato de etilo (0,24 g) en THF (9 ml) se le añade una
25 solución acuosa 2 N de NaOH (1,8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 2 N (acuoso) y se extrae con EtOAc. Por concentración de las fases orgánicas se

obtiene el ácido (5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acético deseado en bruto (0,146 g), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Parte C] N-metil-2-(5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acetamida

A una solución del ácido (5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acético en bruto (0,14 g) en DMF se le añade TBTU (0,20 g) y después la N,N-etildisopropilamina (0,40 ml) y pasados 10 minutos se añade la metilamina (0,32 ml de una solución 2 M). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se interrumpe la reacción con HCl (acuoso) 2N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por cromatografía de columna flash del residuo a través de gel de sílice se obtiene la N-metil-2-(5-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acetamida deseada (0,040 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI⁻): 249,1 ([M-H]⁻).

Partes D y E] 2-[5-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il]-metil-acetamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso B y C), empleando cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco mate. EM (ESI⁺): 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

2,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Parte A] 1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

A una solución de 1-(3,4-difluor-bencil)-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona (obtenida de modo similar al ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A)) (0,2 g) en DMF se le añade el NaH (0,019 g) y se agita la solución durante 1 hora. Después se añade el yodometano (0,14 g) y se agita la mezcla durante una noche. Se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo anaranjado en bruto. Por cromatografía de columna flash del residuo en bruto a través de gel de sílice se obtiene la 1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-5-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona deseada (0,11 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI⁻): 318,1 ([M-H]⁻).

Parte B] 12,4-dicloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso B y C), empleando cloruro de 2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺): 534,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 126

3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 125, empleando cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido blanco. EM (ESI⁻): 478,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 127

2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 119, empleando 2-clorometil-piridina (paso A) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 482,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 128

N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-difluor-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2,4-difluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 434,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 129

N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32 (paso B y C), empleando 5-nitro-1-fenil-1,2-dihidro-indazol-3-ona (obtenida con arreglo a Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening 2003, 6(5), 471-480) en paso B y cloruro de 2,4-difluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 402,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32 (paso B y C), empleando 5-nitro-1-fenil-1,2-dihidro-indazol-3-ona (obtenida con arreglo a Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening 2003, 6(5), 471-480) en paso B y cloruro de 3-cloro-2-fluorbencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 418,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
10 3-ciano-bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitro-benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente
15 marrón. EM (ESI⁺): 423,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 132

(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
amida del ácido propano-2-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitro-benzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-propano-2-sulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente
20 marrón. EM (ESI⁺): 364,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

3-ciano-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
25 bencenosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32 (pasos B y C), empleando 5-nitro-1-fenil-

1,2-dihidro-indazol-3-ona (obtenida con arreglo a Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening 2003, 6(5), 471-480) en paso B y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 391,1
5 [M+H]⁺).

Ejemplo 134

(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
10 en el ejemplo 32, empleando el ácido 2,4-difluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 2,2,2-trifluor-etanosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 404,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 135

15 (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
amida del ácido propano-2-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 32, empleando ácido 4-cloro-2-fluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de 3-
20 propano-2-sulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente beige. EM (ESI⁺): 380,1 [M+H]⁺).

Ejemplo 136

[6-cloro-1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico

25 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito
en el ejemplo 119, empleando bromuro de 4-clorobencilo y 5-amino-6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-1,2-dihidro-indazol-3-ona

(paso A) y cloruro de 3-propano-2-sulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 414,3 [M+H]⁺).

Ejemplo 137

5 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-trifluor-metanosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando ácido 2,4-difluor-5-nitrobenzoico, bencilhidrazina.2HCl (paso A) y cloruro de trifluor-metanosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 390,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 138

(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico

15 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando 5-amino-1-isobutil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de 3-propano-2-sulfonilo (paso C), en forma de sólido beige. EM (ESI⁺): 312,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

20 [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 80, empleando bromuro de 3,4-difluorbencilo (paso A) y cloruro de 3-propano-2-sulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI⁺): 382,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 32, empleando (2-metoxi-etil)-hidrazina (paso A) (obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 1984, 49, 336-42) y cloruro de 3-propano-2-sulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 314,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-C-ciclopropil-metanosulfonamida

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 5-amino-1-bencil-1,2-dihidro-indazol-3-ona y cloruro de ciclopropil-metanosulfonilo (paso C), en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI⁺): 358,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo A

Pueden fabricarse de modo convencional tabletas recubiertas con película, que contienen los siguientes ingredientes:

Ingredientes

núcleo:	por tableta	
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		

hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo, se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime
5 para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una suspensión/solución acuosa de los ingredientes de la película de recubrimiento mencionados en la tabla.

Ejemplo B

10 Pueden fabricarse de modo convencional cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

15 Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
-----------------------------	--------

polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad sufic. hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

Pueden fabricarse de modo convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

contenido de la cápsula

compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrog.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en la masa fundida de los demás componentes y se envasa la mezcla en cápsulas de

gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda llenas se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

Ejemplo E

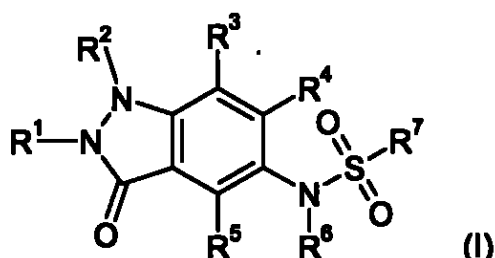
5 Se fabrican de modo convencional bolsitas que contienen los siguientes ingredientes:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos de aroma	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se
10 mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos de aroma y se envasa en bolsitas.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior;
- R^2 es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho
- 10 alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y $C(O)NR^8R^9$;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 15 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 R^7 es arilo, heteroarilo, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y cicloalquilo;

R^8 y R^9 , con independencia entre sí, se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que
- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aril-alquilo inferior;
- R^2 es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho
- 10 alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y $C(O)NR^8R^9$;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 15 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 R^7 es arilo, heteroarilo, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno y alcoxi inferior;
- R^8 y R^9 , con independencia entre sí, se eligen entre el grupo
- 25 formado por hidrógeno y alquilo inferior; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en los que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^1 es hidrógeno.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^2 es aril-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por OH, CN, halógeno, alcoxi inferior y $\dot{C}(O)NR^8R^9$, en el que R^8 y R^9 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^2 es aril-alquilo inferior o heteroaril-alquilo inferior.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^2 es bencilo o piridinilmetilo, en los que bencilo pueden estar opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^2 es bencilo, 4-fluor-bencilo, 4-cloro-bencilo, 3,4-difluor-bencilo o piridin-2-ilmetilo.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^2 es arilo.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^3 es hidrógeno.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que R⁴ es hidrógeno o halógeno.
12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que R⁴ es hidrógeno, flúor o cloro.
- 5 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que R⁵ es hidrógeno o halógeno.
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en los que R⁵ es hidrógeno.
15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en los que R⁶ es hidrógeno.
- 10 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en los que R⁷ es alquilo inferior o arilo.
17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en los que R⁷ es alquilo inferior, fenilo o naftilo, en los que fenilo pueden estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, dioxo-alquilenos inferior, halógeno, ciano, fenoxi y 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo.
- 15 18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en los que R⁷ es fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, halógeno y ciano.
- 20 19. Compuestos según la reivindicación 18, en los que R⁷ es 3-cloro-2-metil-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3-cloro-4-fluor-fenilo, 3-trifluormetil-4-fluor-fenilo, 3-ciano-fenilo,
- 25

2,5-difluor-fenilo, 3-cloro-2-fluor-fenilo, 5-cloro-2-fluor-fenilo o 2-cloro-fenilo.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en los que R⁷ es fluor-alquilo inferior o
5 alquilo inferior sustituido por ciclopropilo.

21. Compuestos según la reivindicación 20, en los que R⁷ es ciclopropil-metilo.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, seleccionados entre el grupo formado por:

10 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluorme-
15 til-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-bencenosulfonamida,
(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
20 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-dicloro-6-
25 metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-difluor-

- bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-propil-bencenosulfonamida,
- (1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido
- 5 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- 10 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-cloro-5-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-fenoxi-bencenosulfonamida,
- 15 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bencenosulfonamida,
- 20 N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3,5-bis-
- 25 trifluormetil-bencenosulfonamida,
- (1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
- N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-N-

- dimetil-bencenosulfonamida,
N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluorme-
til-bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
5 bencenosulfonamida,
3-cloro-4-fluor-N-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,
10 3-cloro-4-metil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,
4-cloro-2,5-dimetil-N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-inda-
zol-5-il)-bencenosulfonamida,
N-(3-oxo-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluor-
15 metil-bencenosulfonamida,
N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluor-
metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-
metil-bencenosulfonamida,
20 3-cloro-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-
metil-bencenosulfonamida,
3-ciano-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-benceno-
sulfonamida,
3-difluormetoxi-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-
25 bencenosulfonamida,
4-ciano-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-benceno-
sulfonamida,
4-fluor-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-

- trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-4-fluor-N-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-(1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-5-
5 metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-(1-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-2-metil-bencenosulfonamida,
10 3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-4-fluor-bencenosulfonamida,
(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-
15 bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-(1-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-5-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
20 4-fluor-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-4-fluor-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-
25 il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
4-fluor-[3-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-indazol-5-

- il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
4-fluor-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-6-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-
5 1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
4-fluor-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
10 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-4-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida,
15 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-ciano-bencenosulfonamida,
20 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida,
25 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-

- trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,5-
difluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-
5 dicloro-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-clo-
ro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-
trifluormetil-bencenosulfonamida,
10 N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-clo-
ro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2-clo-
ro-bencenosulfonamida,
(1-bencil-4-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il)-3-cloro-2-
15 metil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-
fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,3-
dicloro-bencenosulfonamida,
20 N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-
dicloro-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-clo-
ro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-5-clo-
25 ro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-
trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-

- il]-bencenosulfonamida,
 3-difluormetoxi-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
 5 il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 [1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
 del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfónico,
 2,4-dicloro-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
 zol-5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
 10 5-cloro-2,4-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
 1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 4-cloro-2,5-difluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
 1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-
 15 2-metil-bencenosulfonamida,
 3-ciano-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-
 bencenosulfonamida,
 [1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
 del ácido naftaleno-1-sulfónico,
 20 3-cloro-4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
 indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-
 il]-2-metil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-
 25 il]-4-fluor-bencenosulfonamida,
 [1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-4-
 fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
 3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-

- il] -bencenosulfonamida,
[1- (3,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il] -3-
trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-inda-
5 zol-5-il] -5-metil-bencenosulfonamida,
3,4-dicloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-inda-
zol-5-il] -bencenosulfonamida,
4,5-dicloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-inda-
zol-5-il] -2-fluor-bencenosulfonamida,
10 2,4,5-tricloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-in-
dazol-5-il] -bencenosulfonamida,
2,3-dicloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-inda-
zol-5-il] -bencenosulfonamida,
2,4-dicloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-inda-
15 zol-5-il] -6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N- [1- (2,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
zol-5-il] -4-fluor-bencenosulfonamida,
N- [1- (2,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il] -
4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
20 3-cloro-N- [1- (2,4-difluor-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
zol-5-il] -2-metil-bencenosulfonamida,
N- [1- (4-cloro-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il] -4-
fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N- [1- (4-cloro-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
25 il] -2-metil-bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N- [1- (4-cloro-bencil) -3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
zol-5-il] -bencenosulfonamida,

- [1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
del ácido naftaleno-1-sulfónico,
3-cloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il]-2-metil-bencenosulfonamida,
- 5 [1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico,
2,3-dicloro-N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
10 il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-3-difluormetoxi-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-cloro-4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-3-trifluormetoxi-bencenosulfonamida,
- 15 3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-2-metil-bencenosulfonamida,
N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-
fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
2,4-dicloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-
20 5-il]-6-metil-bencenosulfonamida,
3-cloro-N-[1-(2-ciano-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-4-fluor-bencenosulfonamida,
N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
- 25 5-cloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il]-2-fluor-bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[6-cloro-1-(2-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-
1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida,

3-cloro-N- (6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2-metil-bencenosulfonamida,
N- (6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -4-fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
5 2- [5- (3-cloro-2-metil-bencenosulfonilamino) -3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il] -metil-acetamida,
2,4-dicloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il] -6-metil-bencenosulfonamida y
3-cloro- [1- (3,4-difluor-bencil) -2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-
10 indazol-5-il] -2-metil-bencenosulfonamida,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, seleccionados entre el grupo formado por:
N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-
15 ro-2-metil-bencenosulfonamida,
N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2,5-difluor-bencenosulfonamida,
N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
20 N- (1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2-cloro-bencenosulfonamida,
N- (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N- (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -2,3-
25 dicloro-bencenosulfonamida,
N- (1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -5-cloro-2-fluor-bencenosulfonamida,
N- (1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il) -3-cloro-2-

metil-bencenosulfonamida,
3-ciano-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-il]-
bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inda-
5 zol-5-il]-bencenosulfonamida, .
3-cloro-N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-2-metil-bencenosulfonamida,
4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il]-3-trifluormetil-bencenosulfonamida,
10 3-cloro-4-fluor-N-[1-(4-fluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il]-bencenosulfonamida,
3-cloro-[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-5-
il]-2-metil-bencenosulfonamida,
N-[1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-4-
15 fluor-3-trifluormetil-bencenosulfonamida y
3-cloro-2-metil-N-(3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-
indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

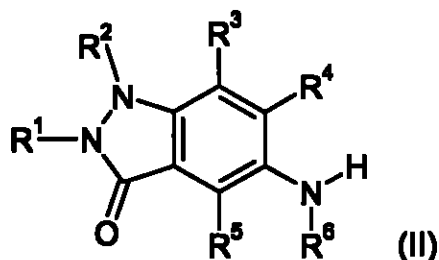
24. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
20 ciones de 1 a 21, seleccionados entre el grupo formado por:
2,3-dicloro-N-(6-cloro-3-oxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-
1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-2,4-
difluor-bencenosulfonamida,
25 2,4-difluor-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-
bencenosulfonamida,
3-cloro-2-fluor-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-
il)-bencenosulfonamida,

- N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-3-ciano-bencenosulfonamida,
(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
- 5 3-ciano-N-(3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida,
(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico,
(1-bencil-6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida
- 10 del ácido propano-2-sulfónico,
[6-cloro-1-(4-cloro-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico,
N-(1-bencil-6-fluor-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-trifluor-metanosulfonamida,
- 15 (1-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico,
[1-(3,4-difluor-bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico,
[1-(2-metoxi-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il]-amida
- 20 del ácido propano-2-sulfónico y
N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-C-ciclopropil-metanosulfonamida
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

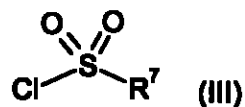
25 25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, dicho compuesto es:

N-(1-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-C-ciclopropil-metanosulfonamida
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

26. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



5 con un compuesto de la fórmula (III)



en los que de R¹ a R⁷ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25.

27. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19
10 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

170

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-03-13-151
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 22785

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 21-09-2005 (día veintiuno de septiembre de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 286

(firma: ilegible)

Notario Público

170

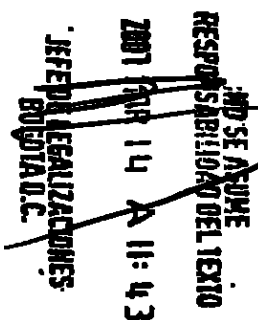
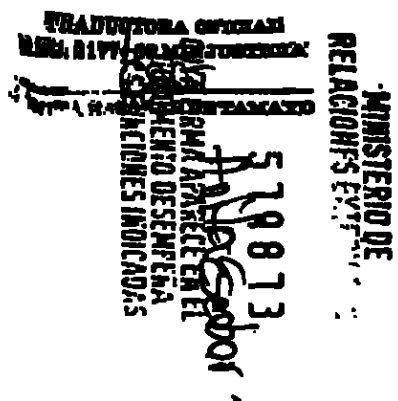
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Suiza
- Este documento oficial
- 2. ha sido firmado por (ilegible)
- 3. actuando como Notario Público
- 4. y certificado por el sello de (ilegible)

Certificado

- 5. en Basilea
- 6. el 22 de septiembre de 2005
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
- 8. No. 9'046/14'946
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Cancillería de Estado
- Heidi Fischer
- de la Ciudad de Basilea



Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Kurt Amrein, bioquímico, ciudadano suizo

Lettenweg 8, CH-4452 Itingen, Suiza

Jianping Cai, científico, ciudadano de Estados Unidos

99 Park Street, West Caldwell, New Jersey 07006, Estados Unidos

Robert Alan Goodnow Jr., científico, ciudadano de Estados Unidos

799 Long Hill Road, Morris County, Gillette, New Jersey 07933, Estados Unidos

Daniel Hunziker, químico, ciudadano suizo

Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin, Suiza

Bernd Kuhn, químico, ciudadano alemán

Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal, Suiza

Alexander Mayweg, químico, ciudadano alemán

Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Suiza

Werner Neidhart, químico, ciudadano alemán

9 rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas, Francia

**CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:**

Derivados de Indazolona como Inhibidores de la 11B-HSD1

para la cual la primera solicitud(es) se registró así:

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
22785 EP	29.09.2004	04104753.1

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines

174

y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los paises anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el pais (paises) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización
Las firmas están en el reverso

Firmado en Basilea, Suiza el 21 de julio de 2005

(firma: ilegible)	Kurt Amrein
(firma: ilegible)	Daniel Hunziker
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Alexander Mayweg
(firma: ilegible)	Werner Neidhart

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Kurt Amrein, bioquímico
Daniel Hunziker, químico
Bernd Kuhn, químico
Alexander Mayweg, químico
Werner Neidhart, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente, es auténtica.

174

Basilea, Suiza 8 AUG 2005
No. 12'229

(firma: ilegible)
Heidi Fischer

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Firmado en Nutley, New Jersey el 8 de septiembre de 2005

(firma: ilegible)
(firma: ilegible)

Jianping Cai
Robert Alan Goodnow Jr.

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey) ss.—
Condado de Essex)

En este día 8 de septiembre de 2005, ante mí comparecieron personalmente
Jianping Cai Robert Alan Goodnow Jr.
quien sé que son las personas descritas en el instrumento anterior, quienes
reconocieron que ellos ejecutaron el instrumento anterior de su propia voluntad
para los fines ahí expresados.

Bettyann Hedemus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)
Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de marzo de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE MINISTERIO DE JUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

176

Colombia

Case 22785

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

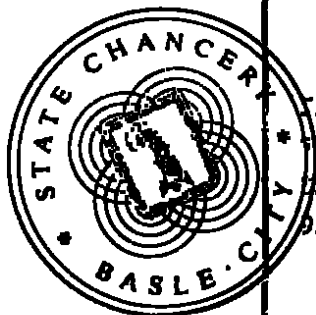
of Basle/Switzerland.

this 21-09-2005 (twenty-first day of September two thousand five)

Dr. P. Kuster
M. Kuster

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Lag. Proc. No. 286



/ DECLARATION	
(Article 10 of the Swiss Civil Code, 1961)	
1. I, the undersigned, am a Notary public of Basle/Switzerland.	
2. I have received from the undersigned:	<i>P. Kuster</i>
3. in his/her capacity as:	<i>adv. Peter Kuster</i>
4. and certified by the seal of the:	<i>Geh. Kuster</i>
Certified 22 Sep. 2005	
5. in Basel (Basle)	
6. State Chancery of Basle City	
7. No. 9096/14946	
8. Seal/stamp:	10. Signature:
	<i>Heidi Fischer</i>
	Heidi Fischer

179

Assignment

177

I/WE, the undersigned

Kurt Amrein, biochemist, a Swiss citizen
Lettenweg 8, CH-4452 Itingen, Switzerland

Jianping Cai, scientist, a US citizen
99 Park Street, West Caldwell, New Jersey 07006, USA

Robert Alan Goodnow Jr., scientist, a US citizen
799 Long Hill Road, Morris County, Gillette, New Jersey 07933, USA

Daniel Hunziker, chemist, a Swiss citizen
Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin, Switzerland

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal, Switzerland

Alexander Mayweg, chemist, a German citizen
~~Hangstrasse 34, D-79559 Loerrach, Germany~~ Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Switzerland

Werner Neidhart, chemist, a German citizen
9 rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Indazolone derivatives as 14B-HSD1 inhibitors

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
22785 EP	29.09.2004	04104753.1

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required

Signatures see reverse side

180

Signed at Basel, Switzerland on July 21, 2005

<u>Kurt Amrein</u>	Kurt Amrein
<u>Daniel Hunziker</u>	Daniel Hunziker
<u>Bernd Kuhn</u>	Bernd Kuhn
<u>Alexander Mayweg</u>	Alexander Mayweg
<u>Werner Neidhart</u>	Werner Neidhart

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

State Chancery of the
Canton of Basle-City

Kurt Amrein, biochemist
Daniel Hunziker, chemist
Bernd Kuhn, chemist
Alexander Mayweg, chemist
Werner Neidhart, chemist



in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

8 Aug. 2005

No.

72'225

Heldi Fischer
Heldi Fischer

Signed at Nutley, New Jersey

on September 8, 2005

<u>Jianping Cai</u>	Jianping Cai
<u>Robert Alan Goodnow Jr.</u>	Robert Alan Goodnow Jr.

178

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.--
COUNTY OF ESSEX)

On this 8th day of September, 2005 before me personally appeared

Jianping Cai Robert Alan Goodnow Jr.

to me known to be the persons described in the foregoing instrument, who
acknowledged that they executed the foregoing instrument on their own free will for
the purposes therein set forth.


Notary Public

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

