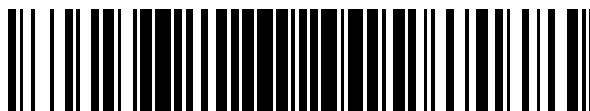


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 890**

21 Número de solicitud: 201190039

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **10.12.2009**

30 Prioridad:
10.12.2008 EP 08382074

43 Fecha de publicación de la solicitud: **03.04.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
03.04.2012

71 Solicitante/s:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
AV. DE LA MARE DE DEU DE MONTSERRAT, 221
08041 BARCELONA, ES

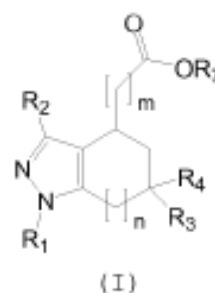
72 Inventor/es:
CORBERA ARJONA, Jordi

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS DE PIRAZOL ENANTIOMÉRICAMENTE ENRIQUECIDOS.**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento para la hidrólisis enantioselectiva de un éster de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros C4 de ésteres de fórmula (I), o sales de los mismos, con una enzima esterasa en presencia de un disolvente. La invención se refiere además a la transformación de dichos ésteres de fórmula (I) en pirazoles enantioméricamente enriquecidos.



ES 2 377 890 A1

DESCRIPCIÓN

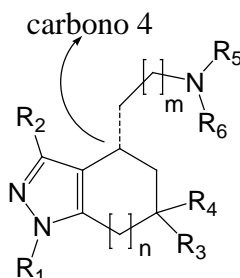
Procedimiento para obtener derivados de pirazol enantioméricamente enriquecidos.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de compuestos intermedios enantioméricamente enriquecidos, en el que la etapa clave es una hidrólisis enantioselectiva de un éster. La invención se refiere además a la transformación de los ésteres enantioméricamente enriquecidos resultantes en derivados de pirazol conocidos útiles para el tratamiento de la psicosis o el dolor.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El documento WO 2006/021463 A1 da a conocer derivados de pirazol, sus síntesis y composiciones farmacéuticas que los comprenden, para el tratamiento y la profilaxis de la psicosis o el dolor. Concretamente, el documento WO 2006/021463 A1 dio a conocer por primera vez una familia de derivados de pirazol con actividad inhibitoria sobre el receptor sigma. Cuando dichos derivados de pirazol comprendían un centro quiral en el carbono 4 (por ejemplo compuestos de fórmula (I)), el documento WO 2006/021463 A1 dio a conocer un procedimiento sintético para su preparación que implicaba una síntesis racémica, la última etapa de la cual comprendía la resolución a través de la HPLC semipreparativa quiral.



Compuestos de fórmula (I) en el documento 2006/021463 A1

20 Puesto que los dos enantiómeros son inhibidores activos del receptor sigma, sería deseable proporcionar un procedimiento sintético alternativo dando acceso a los dos enantiómeros en forma ópticamente pura. Además, sería también deseable proponer un procedimiento que ofreciera rendimientos superiores y que produjera productos intermedios y productos finales en exceso enantiomérico alto a partir de fase temprana en la síntesis. Esta última característica facilitaría la ampliación a escala industrial de cada uno de los enantiómeros.

25 Rudolph J *et al.* J. Med. Chem., 2007, 50, 984-1000 y Wickens P *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 4369-4373 dan a conocer la hidrólisis enzimática de un éster etílico del ácido indan-1-il-acético con lipasa PS Amano para dar el correspondiente ácido (S)-indanoacético y el correspondiente éster etílico del ácido (R)-indanoacético.

Bueno AB *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3344-3348 dan a conocer la resolución de una mezcla racémica de un éster etílico del ácido (2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético usando lipasa Amano, obteniendo el isómero dextro del éster y el isómero levo del ácido en un rendimiento del 45% y el 95% de ee para cada enantiómero.

30 Truppo MD *et al.*, Org. Process Res. Dev., 2006, 10, 592-598 dan a conocer la hidrólisis catalizada por lipasa Amano AK-AF de un éster indol-etílico racémico para dar el enantiómero (S)-ácido y el (R)-éster en el 95% de ee.

Bellur E *et al.*, Tetrahedron 2006, 62, 7132-7139 dan a conocer la resolución cinética mediante la esterasa recombinante Est 56 de (tetrahidrofuran-2-il)acetatos.

35 Roberts NJ *et al.*, Green Chem., 2004, 6, 475-482 dan a conocer la resolución catalizada mediante lipasa B (Novozyme 435 lipasa) de *Candida antarctica* del éster metílico del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-4-metil-3-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-2-acético (SB-235349) para dar el (S)-ácido, y el correspondiente (R)-éster.

40 Kirschner A *et al.*, Tetrahedron: Asymmetr. 2004, 15, 2871-2874 dan a conocer entre otros, la resolución cinética catalizada por lipasa PS Amano de α -hidroxibutenolidas racémicas para dar los correspondientes enantiómeros dextro del éster y levo del ácido.

Atkins RJ *et al.*, Org. Process Res. Dev., 2003, 7, 663-675 dan a conocer la resolución catalizada por lipasa de SB-235349 racémico para dar los correspondientes isómeros de (S)-ácido y de (R)-éster.

Aunque la resolución enzimática es una vía muy útil para llegar a compuestos quirales, tal como se muestra en los documentos citados, es también una aproximación impredecible que no consigue necesariamente transformaciones enantioselectivas para todos los sustratos.

5 Existe todavía una necesidad para proporcionar una síntesis mejorada de ambos enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) en el documento WO2006/021463, obteniendo compuestos en alto exceso enantiomérico desde una etapa temprana de la síntesis.

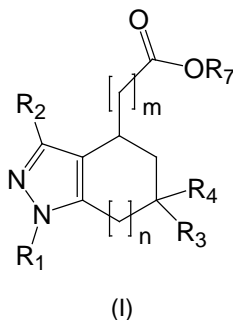
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 La figura 1 muestra una vista esquemática de la síntesis de compuestos (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]-1-fenil-1H-indazol y (-)-(S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]-1-fenil-1H-indazol, y las sales de hidrocloreuro de los mismos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

15 En sus intentos continuos para proporcionar una ruta alternativa para derivados de pirazol, enantioméricamente enriquecidos, de manera preferible enantioméricamente puros dados a conocer en el documento WO 2006/021463 A1, los inventores han encontrado sorprendentemente que la hidrólisis catalizada por enzimas de los ésteres de fórmula (I) definidos a continuación, abren una ruta alternativa para los dos enantiómeros de los derivados de pirazol mencionados.

Por tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la hidrólisis enantioselectiva de un éster de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros C4 de ésteres de fórmula (I), o sales de los mismos, con una enzima esterasa en presencia de un disolvente



20

en la que

25 R_1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido;

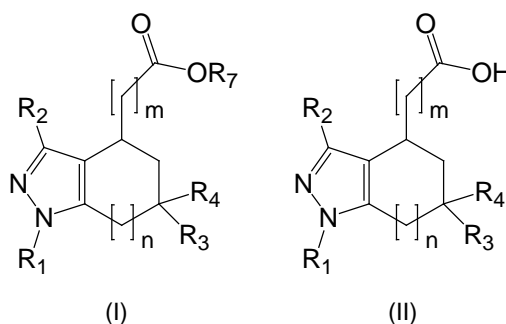
30 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido o, juntos, R_3 y R_4 forman un anillo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

35 n se selecciona de 0, 1 y 2; y

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4.

40 Además, un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I), o sales del mismo, un ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o sales del mismo, o una mezcla de un éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) y un ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II)

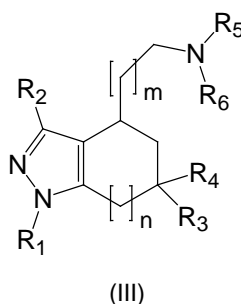


en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , n y m son tal como se definieron anteriormente;

5 que comprende la etapa de hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros C4 del éster de fórmula (I), o sales del mismo, con una enzima esterasa en presencia de un disolvente.

El procedimiento de la presente invención proporciona por primera vez ésteres de fórmula (I) y/o ácidos de fórmula (II) enantioméricamente enriquecidos, que se utilizan en su forma racémica en el documento WO 2006/021463 A1.

10 Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (III), o una sal del mismo,



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y m son tal como se definieron anteriormente; y

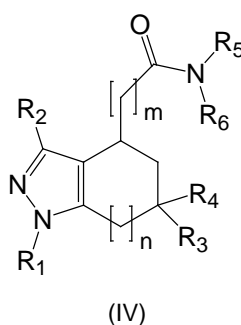
15 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido o, R_5 y R_6 juntos forman un heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;

que comprende hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros C4 de un éster de fórmula (I), tal como se definió anteriormente, o sales del mismo, con una enzima esterasa en presencia de un disolvente, y

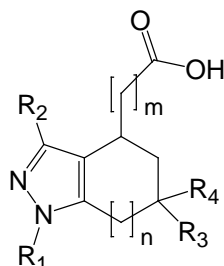
20 comprende además transformar el éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) y/o el ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II) obtenidos, o sales de los mismos, en el compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo.

Dichos compuestos de fórmula (III) o sales de los mismos corresponden a los derivados de pirazol dados a conocer en el documento WO 2006/021463 A1 que muestran quiralidad en el carbono 4.

25 Finalmente, un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (IV), o una sal del mismo,



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 n y m son tal como se definieron anteriormente,
que comprende la transformación de un ácido de fórmula (II)



(II)

5 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y m son tal como se definieron anteriormente,

en su correspondiente haluro de acilo en presencia de un promotor de haluro de acilo y su condensación adicional con una amina de fórmula HNR_5R_6 para proporcionar una amida de fórmula (IV).

10 Los inventores han encontrado que la transformación del haluro de acilo de un ácido de fórmula (II) proporciona, en presencia de una amina de fórmula HNR_5R_6 , los compuestos de fórmula (IV), también productos intermedios a través de los compuestos de fórmula (III), en un rendimiento muy superior.

15 Aunque la resolución enzimática de otros ésteres que tienen una estructura diferente se conoce en la técnica anterior, ha sido sorprendente para los inventores que tal estrategia podría usarse en la presente situación. Además, ha sido sorprendente que los enantiómeros se obtienen con de buenos a excelentes rendimientos y exceso enantiomérico. Este descubrimiento permitirá la ampliación de la producción de los derivados de pirazol dados a conocer en el documento WO 2006/021463 A1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Las siguientes expresiones tienen el significado indicado:

20 Para los fines de la presente invención, cuando una mezcla está "enantioméricamente enriquecida" significa que se obtiene un enantiómero en exceso del otro enantiómero. Por tanto, una mezcla enantioméricamente enriquecida tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 0%, preferiblemente de aproximadamente el 20%, preferiblemente de aproximadamente el 40%, preferiblemente de aproximadamente el 70%, más preferiblemente de aproximadamente el 80%, más preferiblemente de aproximadamente el 90% o más preferiblemente de aproximadamente el 95% de un enantiómero con respecto al otro enantiómero.

25 Un compuesto "enantioméricamente puro" se considera como una mezcla de dos enantiómeros, estando compuesta dicha mezcla de aproximadamente el 95%, preferiblemente de aproximadamente el 98%, más preferiblemente de aproximadamente el 99%, o más preferiblemente de aproximadamente el 99,5% de un enantiómero.

30 El término "resolución" o "resolver" tal como se usa en el presente documento se refiere a un procedimiento a través del cual se aumenta el exceso enantiomérico de una mezcla de dos enantiómeros. Por ejemplo, la resolución de una mezcla racémica se refiere a un procedimiento en el que a partir de una mezcla equimolar de dos enantiómeros, se obtiene una mezcla en la que uno de los enantiómeros está presente en una razón superior con respecto a otro. De manera similar, es posible partir de una mezcla de dos enantiómeros en la que uno de los enantiómeros está presente en una razón superior que el otro, y como resultado del procedimiento de resolución, la razón final de los dos enantiómeros es diferente de la razón original.

El término "enantiómeros C4" se refiere a compuestos que difieren en sus configuraciones en el carbono 4.

40 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

"Alqueno" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, al menos una vez saturado, que tiene de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo (por ejemplo 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo), pentenilo (por ejemplo 1-pentenilo, 2-pentenilo,

3-pentenilo, 4-pentenilo), hexenilo (por ejemplo 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo), butadienilo, pentadienilo (por ejemplo 1,3-pentadienilo, 2,4-pentadienilo), hexadienilo (por ejemplo 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, 2,5-hexadienilo), 2-etilhexenilo (por ejemplo 2-etilhex-1-enilo, 2-etilhex-2-enilo, 2-etilhex-3-enilo, 2-etilhex-4-enilo, 2-etilhex-5-enilo), 2-propil-2-butenilo.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado monocíclico o bicíclico de 3 a 10, preferiblemente de 5, 6 ó 7 miembros, estable, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como ciclohexilo o adamantilo.

10 "Ariilo" se refiere a radicales de un único o múltiples anillos, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, condensados o no condensados (unidos a través de un enlace), que incluye al menos un radical de anillo aromático. Los grupos ariilo típicos contienen 1 ó 2 anillos separados o condensados, tales como radicales fenilo, naftilo, tetralina, indenilo o fenantrilo.

"Ariilalquilo" se refiere a un grupo ariilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, tal como bencilo y fenetilo.

15 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable, aromático o no, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser aromático, saturado o parcialmente saturado, y también un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical de heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

25 "Heterocicilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo.

Cuando se hace referencia a un anillo de 3 a 6 ó 7 miembros, quiere decir un grupo cicloalquilo o heterociclilo que tiene respectivamente de 3 a 6 ó 7 miembros de anillo.

"Alcoxilo" se refiere a un radical de fórmula $-OR^a$ en la que R^a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

30 "Alquiltio" se refiere a un radical de fórmula $-SR^a$ en la que R^a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, etc.

"Amino" se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR^a$ o $-NR^aR^b$, opcionalmente cuaternizado, en el que R^a y R^b son, independientemente, un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

35 "Halo" o "hal" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

Las referencias en el presente documento a los grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido independientemente en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados sin cambiar la actividad del compuesto y que es compatible con los procedimientos de la invención. Tales restos pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en halógeno, tal como flúor, cloro, bromo e yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como acilo; grupos alquilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; grupos ariloxilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenoxilo; grupos alquiltio que tienen de uno o más, preferiblemente 1 ó 2, enlaces de tioéter y desde 1 hasta 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfínilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N, preferiblemente 1 ó 2, y desde 1 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono; grupos ariilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente fenilo o naftilo; y grupos arilalquilo que tienen de 7 a 11 átomos de carbono, tal como bencilo.

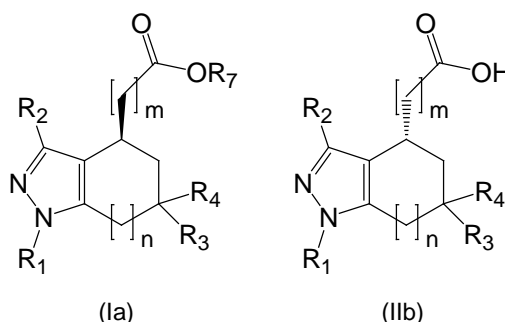
50 El sistema empleado en el presente documento para representar la estereoquímica de los centros quirales en los compuestos y productos intermedios de la invención es la notación de cuña, en la que las cuñas continuas representan enlaces sencillos que se extienden hacia el observador y la cuña discontinua representa enlaces sencillos que se extienden hacia el plano del papel, las líneas continuas indican enlaces en el plano (tal como se revisó en Maehr H. J. Chem. Ed., 1985, 62, 114-120).

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

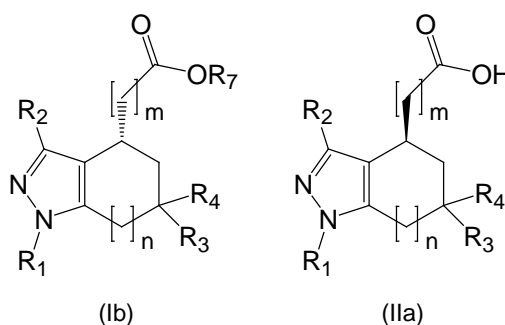
Las "sales", por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos proporcionadas en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetona o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, de potasio, de calcio, de amonio, de magnesio, de aluminio y de litio y sales de álcali orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Resolución enzimática

Tal como se mencionó anteriormente, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la hidrólisis enantioselectiva de una mezcla de enantiómeros C4 de ésteres de fórmula (I). La reacción proporciona una mezcla de ésteres de fórmula (I) (no hidrolizados) y de ácidos de fórmula (II) (hidrolizados), o sales de los mismos, los dos enantioméricamente enriquecidos con respecto al carbono 4. Los inventores han descubierto que cada compuesto enantiomérico se aísla en exceso enantiomérico excelente y rendimiento mejorado con respecto a la síntesis racémica descrita en la técnica. Debe tenerse en cuenta que la elección de la esterasa puede determinar cuál de los dos enantiómeros del éster de fórmula (I) se hidroliza. Por tanto, el procedimiento de la presente invención puede proporcionar un éster de fórmula (Ia) y un ácido de fórmula (IIb)



o un éster de fórmula (Ib) y un ácido de fórmula (IIa).



Las enzimas adecuadas en principio para el procedimiento según la invención son todas las esterasas de clase de nomenclatura 3.1, de manera particularmente preferida las hidrolasas de éster carboxílico de clase de nomenclatura 3.1.1, que reaccionan con enlaces de éster carboxílico. (nomenclatura recomendada por el Comité de Nomenclatura de la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (NC-IUBMB)), que reaccionan con enlaces de éster. Ejemplos de esterasas de origen microbiano que pueden mencionarse son las esterasas de hongos, levaduras o bacterias tales como *Alcaligenes sp.*, *Achromobacter sp.*, *Aspergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Candida cylindracea*, *Candida lipolytica*, *Candida antarctica*, *Candida sp.*, *Chromobacterium viscosum*, *Chromobacterium sp.*, *Geotrichum candidum*, *Humicola lanuginosa*, *Mucor miehei*, *Penicillium camemberti*, *Penicillium roqueforti*, *Phycomyces nitens*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas glumae*, *Pseudomonas*

fluorescens, *Pseudomonas plantarii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas sp.*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus niveus*, *Rhizopus oryzae* o *Rhizopus sp.* Las esterases particularmente preferidas son las lipasas. Las esterases particularmente preferidas son aquéllas a partir de especies de *Burkholderia* tales como *Burkholderia cepacia*, especies de *Pseudomonas* tales como *Pseudomonas cepacia* o *Pseudomonas plantarii*, de especies de *Candida* tales como *Candida cylindracea* o *Candida antarctica*, tales como Novozym 435 o lipasa pancreática porcina. Se prefieren muy particularmente lipasa PS Amano fabricada a partir de una cepa de *Burkholderia cepacia* (suministrada por Amano Pharmaceutical Co., Ltd, Japón) y Novozym SP523, SP524, SP525, SP526, SP539, SP435 (suministrada por Novo, Dinamarca).

Las esterases se emplean en la reacción directamente o inmovilizadas sobre una amplia variedad de vehículos. La cantidad de esterases que van a añadirse depende de la naturaleza del precursor, producto, el éster y la actividad de la preparación de esterasa. La cantidad óptima de la esterasa para la reacción puede determinarse fácilmente mediante pruebas preliminares simples. La razón esterasa/sustrato, calculada como razón molar entre esterasa y sustrato, depende de la esterasa y es, como norma, desde 1:1000 hasta 1:50000000 o más, preferiblemente de 1:100000 a 1:5000000, que significa que es posible, por ejemplo escindir 3 kg o más de un sustrato con un peso molecular de aproximadamente 100 con respecto a sus enantiómeros usando 10 mg de una esterasa.

La reacción de esterasa puede llevarse a cabo sin añadir disolventes adicionales o mezclas de disolventes sólo en presencia de los ésteres como disolvente. Es ventajoso añadir otros disolventes o mezclas de disolvente a la reacción. Todos los disolventes inertes en la reacción son adecuados, es decir deben no tomar parte en la reacción de esterasa. Los disolventes orgánicos típicos incluyen, pero no se limitan a alcoholes, tales como metanol o etanol, o compuestos carbonilo, tales como cetonas o aldehídos. Se obtienen los mejores resultados cuando se utiliza una mezcla de agua y un disolvente orgánico. Las mezclas que son particularmente adecuadas para la presente invención son agua/alcohol o agua/cetona en cualquier razón de mezcla. Según una realización preferida, el disolvente es una mezcla de agua con acetona o con alcohol isopropílico.

El transcurso de la reacción puede seguirse fácilmente mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante cromatografía de gas. Es sensible para detener la reacción cuando el 50% del éster de fórmula (I) ha reaccionado para obtener, en teoría, un rendimiento máximo con una pureza enantiomérica máxima. La reacción puede detenerse más temprano o más tarde, es decir antes o después de que haya reaccionado el 50% del éster de fórmula (I), para aumentar la pureza enantiomérica. Normalmente, esto tiene lugar eliminando el catalizador de la reacción, por ejemplo eliminando por filtración la esterasa.

La temperatura de la reacción puede ser entre -20°C y 75°C, preferiblemente entre 0°C y 40°C, más preferiblemente entre 15 y 35°C, más preferiblemente temperatura ambiente. Los tiempos de reacción dependen del sustrato y la esterasa utilizados. Normalmente, un tiempo de dos horas o más es necesario, pero el tiempo puede ser menor. Según una realización preferida, la reacción es entre 1 hora y 7 días, más preferiblemente entre 5 horas y 6 días, incluso más preferiblemente entre 10 horas y 5 días. El tiempo de reacción promedio es entre 12 horas y 96 horas.

La proporción de los ésteres de fórmula (Ia) y (Ib) en la mezcla de reacción inicial es normalmente 1:1 (mezcla racémica), pero el procedimiento puede aplicarse a mezclas que tienen cualquier proporción de ésteres de fórmula (Ia) y (Ib), con el fin de enriquecer enantioméricamente la mezcla con respecto uno de ellos. Por tanto, la hidrólisis enantioselectiva de la presente invención puede dar como resultado la resolución de una mezcla racémica de ésteres de fórmula (Ia) y (Ib) o el enriquecimiento de la mezcla con respecto uno de ellos.

Los ésteres de fórmula (I), materiales de partida del procedimiento de la invención, pueden obtenerse tal como se describe en el documento WO 2006/021463 A1. Por ejemplo, véase el esquema I y el texto relacionado en las páginas 16 y 17 del documento WO 2006/021463 A1.

Normalmente, se prefiere obtener los compuestos en forma enantioméricamente pura. Sin embargo, la invención es útil siempre que los compuestos obtenidos estén enantioméricamente enriquecidos. El procedimiento de la presente invención puede comprender etapas de purificación adicionales para aumentar los compuestos de pureza óptica o incluso enantioméricamente puros. Tales purificaciones son comunes en la técnica, por ejemplo, la recristalización, HPLC quiral o derivatización en diastereoisómeros y aislamiento adicional. El experto en la técnica puede seleccionar sin dificultad el procedimiento de purificación más apropiado. También es posible repetir el procedimiento de la invención una o más veces en la misma mezcla hasta que se obtiene la pureza óptica deseada.

Por tanto, el procedimiento según la presente invención también puede considerarse una preparación de un éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I), o una sal del mismo, un ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o sales del mismo, o una mezcla de un éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) y un ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II).

Según una realización preferida, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

Según una realización preferida, R₇ es un grupo alquilo C₁₋₄.

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, n y m son tal como se definieron anteriormente.

Los promotores de haluro de acilo típicos son cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, oxiclóruo de fósforo, cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo, trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, bromuro de hidrógeno en presencia de ácido fosfórico o sulfúrico, o yoduro de hidrógeno en presencia de ácido fosfórico o sulfúrico, aunque se conocen otros promotores de haluro de acilo y pueden utilizarse con resultados similares (se hace referencia a "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 4ª Ed., Wiley-Interscience, por ejemplo, véanse las páginas 437-438). Según una realización preferida, el promotor de haluro de acilo es cloruro de tionilo. Según otra realización preferida, el promotor de haluro de acilo es cloruro de oxalilo.

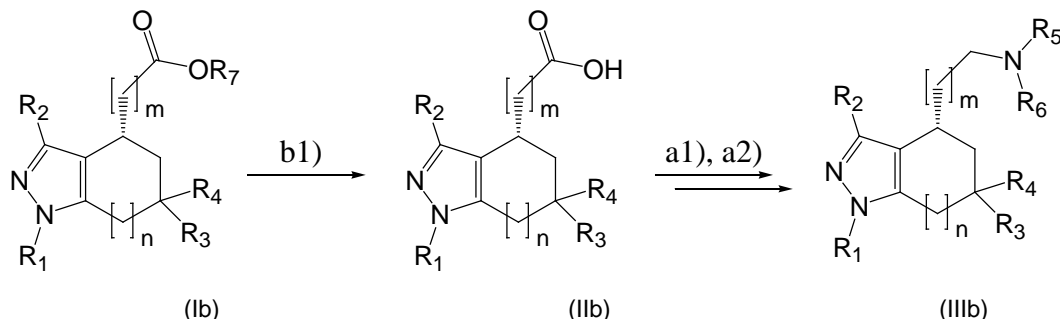
La reacción tiene lugar normalmente en un disolvente inerte, tal como tolueno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura apropiada que es normalmente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Normalmente, la amina HNR₅R₆ se añade una vez que el ácido se activa sin aislamiento, pero el promotor de haluro de acilo y la amina pueden añadirse simultáneamente. Según una realización preferida, la amina es morfolina.

En una segunda etapa (etapa a2)), la secuencia A comprende la reducción de la amida enantioméricamente enriquecida de fórmula (IV), por ejemplo (IVa), que resulta de la etapa a1), para dar un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (III), por ejemplo (IIIa), en presencia de un agente reductor. Es decir, reducir el grupo amida para dar amina en presencia de un agente reductor. Pueden seleccionarse agentes reductores a modo de ejemplo del grupo que consiste en hidruo de aluminio y litio, hidruo de aluminio y diisobutilo o tetrafluoroborato de trietiloxonio y borohidruo de sodio. La reacción se lleva a cabo en disolventes inertes tales como dietil éter, tetrahidrofurano o tolueno a una temperatura entre -78°C y reflujo del disolvente. El experto puede seleccionar condiciones adicionales, por ejemplo, mediante referencia a March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience (por ejemplo, véanse las páginas 1206-1214, incluyendo la tabla 19.5)

25 Secuencia B

Los compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (III), por ejemplo (IIIb), también pueden obtenerse siguiendo la secuencia B mostrada en el esquema 2



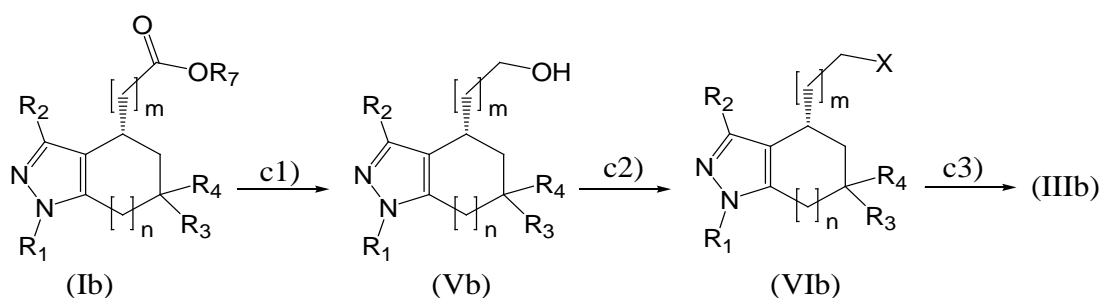
Esquema 2

La primera etapa (etapa b1)) comprende hidrolizar el grupo éster de un éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I), por ejemplo (Ib), para obtener el correspondiente ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o una sal del mismo, por ejemplo (IIb). Tal hidrólisis puede realizarse siguiendo métodos conocidos en la técnica, normalmente en un disolvente orgánico húmedo o agua, en presencia de un reactivo de hidrólisis, tal como un hidróxido inorgánico, preferiblemente hidróxidos de metales de los grupos I y II de la tabla periódica. Según una realización preferida, el reactivo de hidrólisis se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Según una realización preferida, el disolvente es una mezcla de agua y un alcohol, preferiblemente metanol o etanol, y la temperatura está comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

El ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), por ejemplo (IIb), puede transformarse adicionalmente en un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (III), por ejemplo (IIIb), siguiendo la secuencia A (etapas a1) y a2)) definidas anteriormente.

Secuencia C

Los compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (III), por ejemplo (IIIb), pueden obtenerse adicionalmente siguiendo la secuencia C mostrada en el esquema 3



Esquema 3

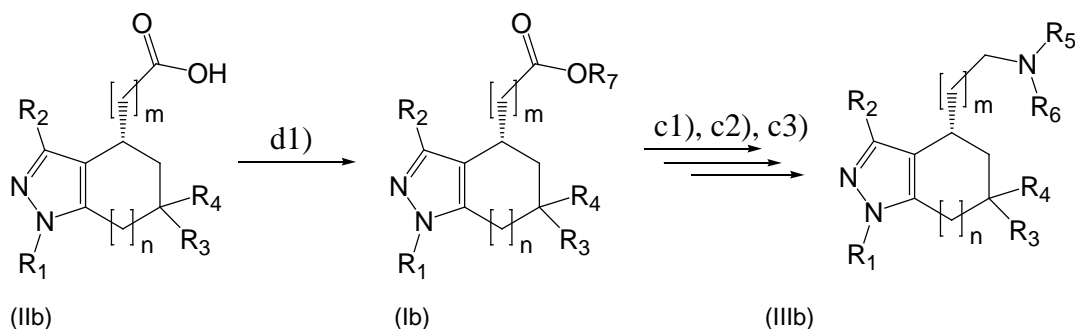
La primera etapa (etapa c1)) comprende la reducción del grupo éster de un éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I), por ejemplo (Ib), en presencia de un agente reductor para obtener el correspondiente alcohol enantioméricamente enriquecido de fórmula (V), o una sal del mismo, por ejemplo (Vb). Es decir, reducir el grupo éster para dar alcohol en presencia de un agente reductor. Agentes reductores a modo de ejemplo pueden seleccionarse del grupo que consiste en hidruro de aluminio y litio, hidruro de aluminio y diisobutilo o tetrafluoroborato de trietiloxonio y borohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo en disolventes inertes tales como dietil éter, tetrahidrofurano o tolueno a una temperatura entre -78°C y reflujo del disolvente. El experto en la técnica puede seleccionar condiciones adicionales, por ejemplo, por referencia a March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience (por ejemplo, véanse las páginas 1206-1214, incluyendo la tabla 19.5).

La siguiente etapa (etapa c2)) comprende activar el alcohol de un alcohol enantioméricamente enriquecido de fórmula (V) en presencia de un reactivo que activa al grupo hidroxilo para obtener el compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (VI). X en los compuestos de fórmula (VI) es un buen grupo saliente. Para los fines de la presente invención, la expresión "grupo saliente" tiene su significado comúnmente aceptado. Por ejemplo, en la página 205 de March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience, un grupo saliente se define como la parte de la molécula que se escinde en la reacción. Pueden seleccionarse reactivos adecuados para convertir un grupo hidroxilo en un grupo saliente del grupo que consiste en cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo (V), trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, cloruro de metanosulfonilo con trietilamina y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en piridina. Por tanto, según una realización preferida, X se selecciona de cloro, bromo, yodo, metanosulfonato y 4-metilbencenosulfonato. Grupos salientes adicionales a modo de ejemplo pueden encontrarse entre las páginas 352 y 357 de March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience.

Finalmente, la etapa c3) comprende hacer reaccionar el compuesto que resulta de c2) con una amina de fórmula HNR_5R_6 , en la que R_5 y R_6 son tal como se definieron anteriormente. Por tanto, tal reacción comprende la sustitución nucleófila por HNR_5R_6 del grupo X de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (VI), por ejemplo (VIb), para proporcionar un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (III), por ejemplo (IIIb). Las condiciones típicas implican un disolvente inerte y una temperatura que depende del disolvente utilizado y de la reactividad de la amina y el grupo saliente. Condiciones a modo de ejemplo pueden encontrarse en el documento WO 2006/021463 A1 (por ejemplo, la transformación de compuestos de fórmula IIa en Ia – páginas 16 y 17; o el ejemplo 1, páginas 26-27). Además, en March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience (páginas 357-362) puede encontrarse una discusión de los efectos del medio (por ejemplo, la polaridad del disolvente).

Secuencia D

Los compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (III), por ejemplo (IIIb), también pueden obtenerse siguiendo la secuencia D mostrada en el esquema 4



Esquema 4

La primera etapa (etapa d1)) comprende transformar un ácido enantiómericamente enriquecido de fórmula (II), por ejemplo (IIb), o una sal del mismo, en un éster enantiómericamente enriquecido de fórmula (I), por ejemplo (Ib). Tal transformación puede realizarse siguiendo métodos conocidos en la técnica, normalmente en un disolvente orgánico, en presencia de reactivo alquilante, tal como un haluro de alquilo, preferiblemente yoduros de alquilo. Según una realización preferida, el disolvente es un disolvente orgánico polar, tal como DMF, y la temperatura está comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las condiciones para la esterificación de ácidos carboxílicos se conocen bien en la técnica, y varias condiciones están disponibles para el experto. Por ejemplo, las páginas 393-396 y 398-400 de March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 4ª edición, Wiley-Interscience describe algunos de los procedimientos de esterificación más comunes. Por ejemplo, la esterificación en medios ácidos en presencia de un alcohol puede estar asistida por agentes deshidratantes tales como DCC o DHU, o la reacción con compuestos diazo.

El éster enantiómericamente enriquecido de fórmula (I), por ejemplo (Ib), puede transformarse adicionalmente en un compuesto enantiómericamente enriquecido de fórmula (III), por ejemplo (IIIb), siguiendo la secuencia C (etapas c1), c2) y c3)) definida anteriormente.

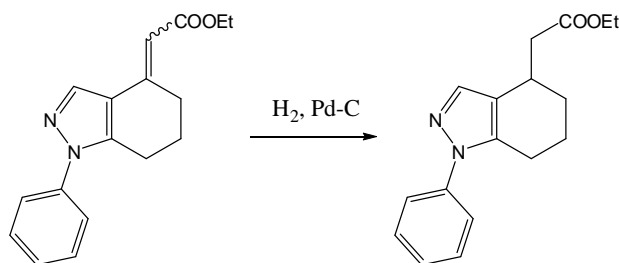
Por tanto, la secuencia C y la secuencia D son complementarias. La hidrólisis enantioselectiva de la invención proporciona un ácido enantiómericamente enriquecido de fórmula (II) y un éster enantiómericamente enriquecido de fórmula (I), teniendo los dos una configuración espacial opuesta en C4. Siguiendo la secuencia D, el ácido enantiómericamente enriquecido de fórmula (II) puede proporcionar acceso a uno de los enantiómeros de fórmula (III), mientras que la secuencia C accede al enantiómero opuesto de fórmula (III), en ambos casos con el mismo método sintético. Es decir, a partir del mismo material de partida racémico, los dos enantiómeros de un compuesto de fórmula (III) pueden prepararse siguiendo la misma secuencia, y por tanto usando los mismos materiales.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen la invención en detalle. Se dan solamente como ilustración adicional de la invención y no deben considerarse como una definición de los límites de la invención.

EJEMPLOS

Síntesis de hidrocloreto de (S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol e hidrocloreto de (R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.

Ejemplo 1: Síntesis de 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo.

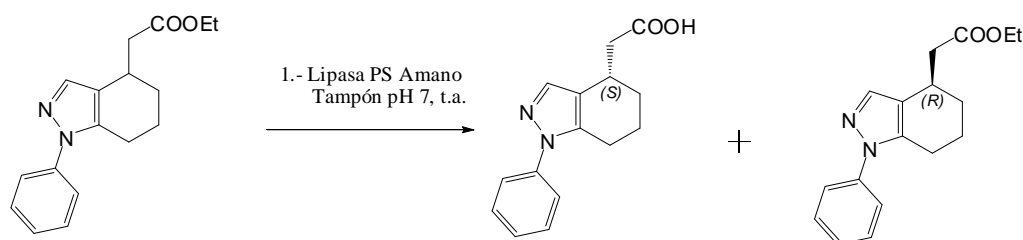


Se añade Pd-C al 5% (6,0 g) a una disolución de una mezcla de isómeros E/Z de (1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetato de etilo (22,0 g, 77,9 mmoles) en EtOH (800 ml), y la mezcla resultante se agita bajo atmósfera de hidrógeno (35 psi) en un hidrogenador Parr durante 18 horas. La mezcla de reacción se purga con nitrógeno, se filtra a través de Celite y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (22,0 g, 77,4 mmoles, 99%, aceite ámbar).

De modo alternativo, la hidrogenación se puede efectuar usando AcOH o DMF como disolvente.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): □ 1,31 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,45 (dd, J= 15,4 Hz, J'= 8,2 Hz, 1H), 2,68 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 4,21 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 5H).

Ejemplo 2: Síntesis de ácido (S)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acético y (R)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acetato de etilo vía resolución de (R,S)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acetato de etilo.



Una mezcla de (R,S)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (28,0 g, 98,5 mmoles), acetona (70 ml), tampón fosfato (125 ml, pH 7,0, 0,05 M) y agua (125 ml) se trata con Lipasa PS Amano (28 g, Amano Pharmaceutical Co., Ltd) y la mezcla resultante se mantiene en agitación vigorosa durante 96 horas. A la suspensión se le añade HCl 2 N (2 ml) y se deja 20 min. en agitación. Se añade acetato de etilo y se filtran los sólidos para mejorar la separación de las fases. La fase orgánica se separa y se lava 3 veces con una disolución de Na₂CO₃ y esta disolución acuosa se vuelve a lavar con acetato de etilo y se junta con la anterior fase orgánica. La disolución acuosa se acidifica con HCl 2 N y el precipitado que se forma se filtra, se lava con agua y se seca obteniéndose ácido (S)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acético (9,1 g, 35,50 mmoles, 36%, sólido blanco, p.f. 116-118°C, ee >99%*, [α]_D²⁰ + 4,3 (c = 1, MeOH)).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,52 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 15,8 Hz, J' = 8,2 Hz, 1H), 2,68-2,81 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,58 (s, 1H).

La fase orgánica se evapora a presión reducida obteniéndose (R)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (13,85 g, 48,70 mmoles, 49,44 %, ee >90%). Para mejorar la pureza enantiomérica del éster (12,5 g) se vuelve a tratar dos veces más este éster (12,5 g) con Lipasa PS Amano (9 g) en las mismas condiciones obteniéndose (R)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (11,8 g, 41,5 mmoles, aceite, 42%, ee >99%, [α]_D²⁰ - 7,1 (c = 0,5, MeOH)).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,88-2,09 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 15,3 Hz, J' = 8,1 Hz, 1H), 2,66-2,75 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 5H).

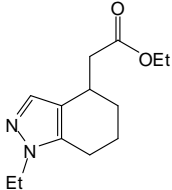
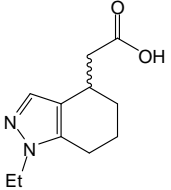
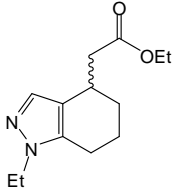
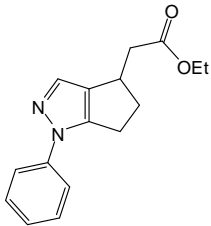
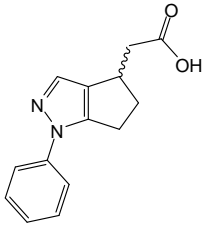
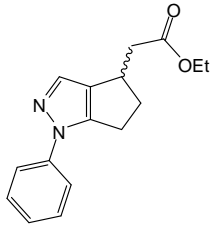
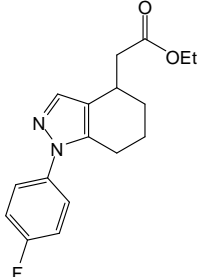
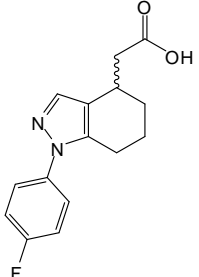
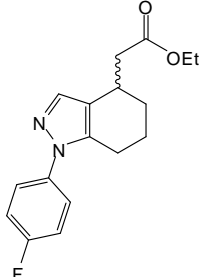
Ejemplo 3: Condiciones de resolución para diferentes compuestos de fórmula (I).

Dos conjuntos de experimentos se llevaron a cabo usando Lipasa PS Amano (tabla 1) o Novozym 435 (tabla 2), en diferentes condiciones de reacción y con diferentes materiales de partida. Tal como se muestra en las tablas 1 y 2, el método de la invención puede aplicarse generalmente a compuestos de fórmula (I) en diferentes condiciones. También se muestra la mejora en el exceso enantiomérico tras varios ciclos de resolución.

25

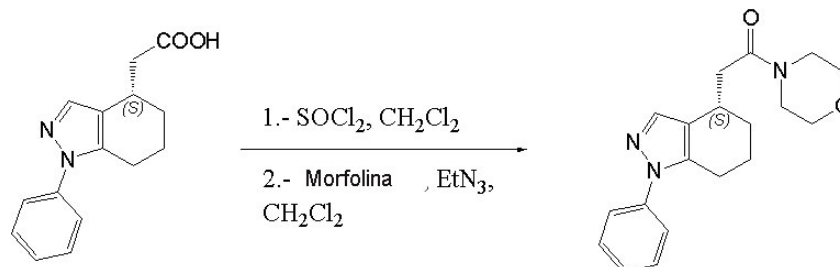
Tabla 1: Resolución con Lipasa PS Amano

Éster racémico (condiciones)	Ácido enantioméricamente enriquecido	Éster enantioméricamente enriquecido
<p>Entrada 1¹ (Condiciones: las mismas que el ejemplo 2.</p>	<p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >98,3%) [α]_D²⁰ +4,3 (c = 1, MeOH)). p.f. 116-118°C sólido blanco CHIRALPAK, OD-H, 5 μm, 0,46x25 cm. n-heptano/(IPA + TFA al 0,5%) 80/20 v/v ϕ = 0,7 ml/min.</p>	<p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >90%) Exceso enantiomérico tras el tercer ciclo (ee >99,6%) [α]_D²⁰ -7,1 (c = 0,5, MeOH)). aceite CHIRALPAK, OD-H, 5 μm, 0,46x25 cm n-heptano/IPA 90/10 v/v ϕ = 0,7 ml/min.</p>

 <p>Entrada 2² (Condiciones: las mismas que el ejemplo 2, pero con un único ciclo de resolución de 36 horas a temperatura ambiente.</p>	 <p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >58%) Exceso enantiomérico tras la segunda cristalización (ee >88%) [α]_D²⁰ -1,5 (c=1, MeOH) p.f. 182-184°C Sólido blanco CHIRALPAK, AD-H, 5 μm, 0,46x25 cm. n-heptano/IPA 80/20 v/v φ = 0,6 ml/min.</p>	 <p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >98,9%) [α]_D²⁰ +2,8 (c=1, MeOH) aceite CHIRALPAK, AS-H, 5 μm, 0,46x25 cm. n-heptano/(EtOH + DEA al 5%) 98/2 v/v φ = 0,4 ml/min.</p>
 <p>Entrada 3³ (Condiciones: las mismas que el ejemplo 2, pero con un único ciclo de resolución de 58 horas a temperatura ambiente.</p>	 <p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >94,8%) [α]_D²⁰ +89,0 (c=1, MeOH) p.f. 130,0-130,2°C sólido blanco CHIRALPAK, AD-H, 5 μm, 0,46x25 cm. n-heptano/IPA 90/10 v/v φ = 0,7 ml/min.</p>	 <p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >96,2%) [α]_D²⁰ -61,8,0 (c=1, MeOH) aceite CHIRALPAK, AD-H, 5 μm, 0,46x25 cm. n-heptano/IPA 90/10 v/v φ = 0,7 ml/min.</p>
 <p>Entrada 4⁴ (Condiciones: las mismas que el ejemplo 2)</p>	 <p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >98%) [α]_D²⁰ +3,5 (c=1, MeOH) p.f. 132-134°C sólido blanco El exceso enantiomérico fue determinado mediante RMN usando 2 eq. de R,R-ABTE⁵ como agente de solvatación quiral en CDCl₃.</p>	 <p>Exceso enantiomérico tras el primer ciclo (ee >42,8%) El exceso enantiomérico fue determinado mediante RMN usando 4 eq. de R,R-ABTE como agente de solvatación quiral en CDCl₃.</p>

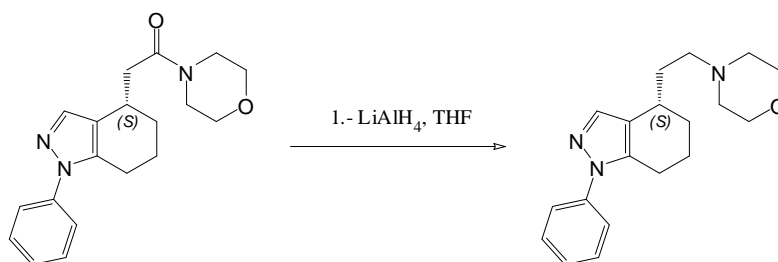
¹ Tiempos de retención para ésteres (S) y (R) en los que t_{r1}= 12,0 min. y t_{r2}= 12,8 min. Tiempos de retención para ácidos (S) y (R) en los que (S) y (R) son t_{r1}= 8,2 min. y t_{r2}= 14,0 min.

² Tiempos de retención para enantiómeros de los ésteres en los que t_{r1}= 25,6 min. y t_{r2}= 27,5 min. Tiempos de retención para enantiómeros de los ácidos en los que t_{r1}= 13,8 min. y t_{r2}= 30,2 min. La configuración absoluta de cada enantiómero no se ha determinado.

Ejemplo 4: Síntesis de hidrocloreto de (S)-4,5,6,7-tetrahydro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol según la secuencia A.**Eta 1 (etapa a1)): Síntesis de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina.**

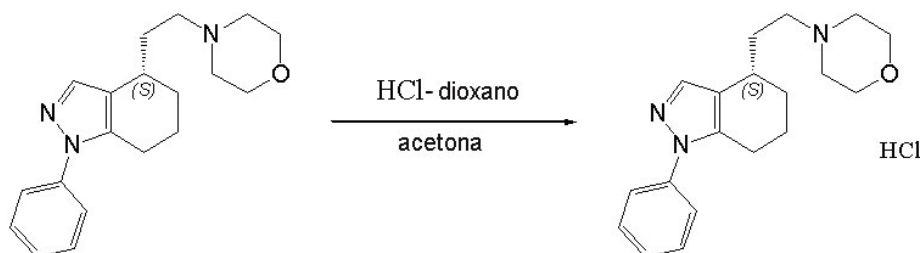
5 A una disolución de ácido (S)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acético (9,05 g, 35,3 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se le añaden cloruro de tionilo (30 ml) y una gota de DMF. La disolución se calienta hasta ebullición durante 5 minutos y se evapora posteriormente hasta sequedad. El residuo resultante se diluye en cloruro de metileno (40 ml) y se añade gota a gota sobre una mezcla de trietilamina (10 ml) y morfolina (3,5 g, 40,2 mmoles) en cloruro de metileno (60 ml) enfriada en un baño de hielo y se deja en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución se lava dos veces con agua y la fase orgánica se separa, se seca y se evapora hasta sequedad, dando como resultado un producto crudo (11,8 g) que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina (11,3 g, 34,7 mmoles, 98%, aceite ámbar que se solidifica en reposo, p.f. 111-113°C, $[\alpha]_D^{20} + 21,0$ (c= 0,65, MeOH)).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,45 (dd, J= 15,4 Hz, J'= 8,0 Hz, 1H), 2,66-2,76 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,63-3,76 (m, 6H), 7,33 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,51 (s, 1H).

Eta 2 (etapa a2)) Síntesis de (S)-4,5,6,7-tetrahydro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.

20 Una disolución de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina (11,4 g, 35,0 mmoles) en THF (40 ml) se añade a una a suspensión de hidruro de aluminio y litio (5,6 g, 147,6 mmoles) en THF (60 ml) enfriada en un baño de hielo. La suspensión se deja en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y entonces se añade NaOH al 10% (1 ml) y se deja durante 10 minutos en agitación. El sólido formado se filtra y se lava con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad, obteniéndose (S)-4,5,6,7-tetrahydro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol, (10,4 g, 33,4 mmoles, 95%, aceite amarillo, $[\alpha]_D^{20} -2,0$ (c= 1, MeOH), $[\alpha]_D^{20} -5,8$ (c= 1, CDCl_3)).

25 ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3): δ 1,44 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 2,41-2,59 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 3,75 (t, J= 4,6 Hz, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,53 (s, 1H).

Eta 3 (Formación de sal): Síntesis de hidrocloreto de (S)-4,5,6,7-tetrahydro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.

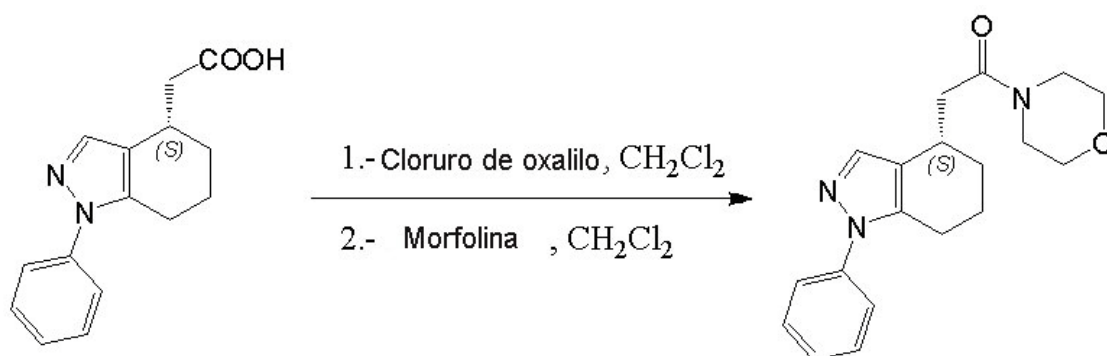
30 HCl 4,0 M en dioxano (8,35 ml, 33,4 mmoles) se añade a una disolución de (S)-4,5,6,7-tetrahydro-4-(2-

(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (10,4 g, 33,4 mmoles) en una mezcla de acetona (100 ml) y etanol (5 ml) mantenida a temperatura ambiente y con agitación intensa, ajustando el pH de modo que sea neutro o muy ligeramente ácido. El precipitado que se forma se filtra y se lava con acetona, obteniéndose hidrocloreto de (S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (9,94 g, 28,6 mmoles, 86%, sólido ligeramente amarillo, p.f. 221-223°C, $[\alpha]_D^{20} -1,4$ (c= 1, MeOH)).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,38 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,77-3,96 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 11,29 (m, 1H).

Ejemplo 5: Síntesis de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina partiendo de ácido (S)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acético y cloruro de oxalilo.

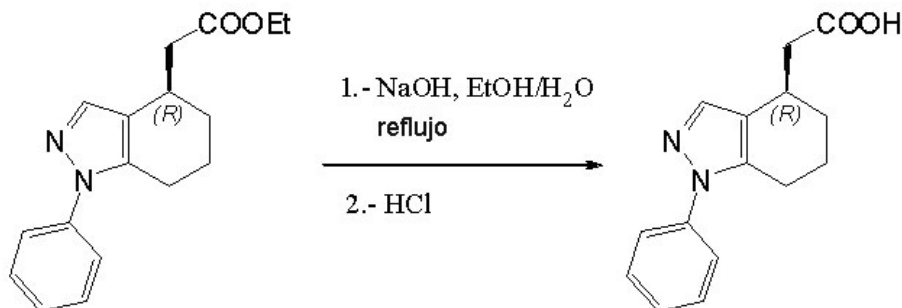
Etapas 1 (etapa a1): Síntesis de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina usando cloruro de oxalilo.



A una disolución de ácido (S)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acético (100 mg, 0,39 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden cloruro de oxalilo (50 mg, 0,40 mmoles) y una gota de de DMF. La disolución se calienta hasta ebullición durante 20 minutos y se evapora posteriormente hasta sequedad. El residuo resultante se diluye en cloruro de metileno (15 ml) y se añade gota a gota a una disolución de morfolina (74,0 mg, 0,85 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) enfriada en un baño de hielo y se deja en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La disolución se lava dos veces con agua y la fase orgánica se separa, se seca y se evapora hasta sequedad, dando como resultado un producto crudo que se cristaliza tras el tratamiento con dietil éter, obteniéndose (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina (74,4 mg, 22,9 mmoles, 59%, p.f. 112-113°C, $[\alpha]_D^{20} +24,5$ (c= 1, MeOH)).

Ejemplo 6: Síntesis de hidrocloreto de (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol según la secuencia B.

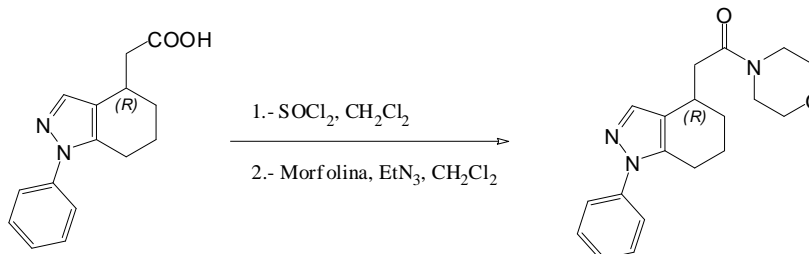
Etapas 1 (etapa b1): Síntesis del ácido (-)-(R)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acético.



Una mezcla de (R)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (23,0 g, 80,9 mmoles), NaOH 1 N (100 ml) y EtOH/H₂O (125 ml/25 ml) se refluje durante 8 horas. Se evapora el etanol a presión reducida y la mezcla se acidifica ligeramente con HCl, formándose una pasta que solidifica (en caso de no solidificar se extrae con acetato de etilo). El sólido se filtra y se seca obteniéndose el ácido (R)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acético (20 g, 78,0 mmoles, 96%, p.f. 110-112°C, $[\alpha]_D^{20} -4,0$ (c= 1, MeOH)).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): \square 1,52 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,52 (dd, $J = 15,7$ Hz, $J' = 8,1$ Hz, 1H), 2,69-2,82 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 4H), 7,58 (s, 1H).

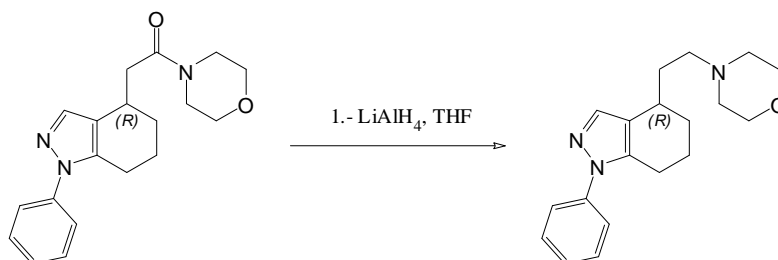
Etapa 2 (etapa a1)): Síntesis de (*R*)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetil) morfolina.



5 A una disolución de ácido (*R*)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acético (9,5 g, 37,1 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) se le añade cloruro de tionilo (40 ml) y una gota de DMF. La disolución se calienta hasta ebullición durante 5 minutos y posteriormente se evapora hasta sequedad. El residuo resultante se diluye en cloruro de metileno (15 ml) y se añade gota a gota sobre una disolución de trietilamina (16,5 ml) y morfolina (4,85 g, 55,7 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) enfriada en un baño de hielo y se deja en agitación durante 30 minutos a
10 temperatura ambiente. La disolución se lava 2 veces con agua y la fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad obteniéndose (*R*)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina (11,25 g, 34,6 mmoles, 93%, sólido crema, p.f. 109-111°C, $[\alpha]_D^{20} = -25,6$ ($c = 1$, MeOH)).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): \square 1,46 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,45 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J' = 7,8$ Hz, 1H), 2,65-2,77 (m, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,61-3,80 (m, 6H), 7,33 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,51 (s, 1H).

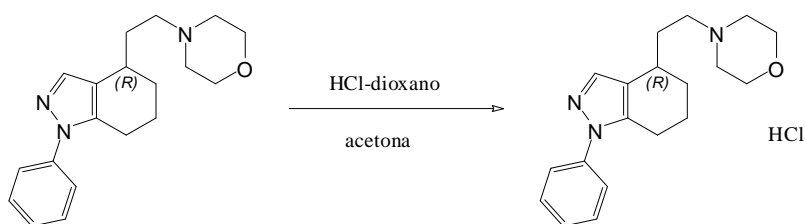
15 **Etapa 3 (etapa a2)): Síntesis de (*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.**



A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (5,0 g, 131,7 mmoles) en THF (75 ml) enfriada en baño de hielo se le adiciona un disolución de (*R*)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetil)morfolina (11,2 g, 34,6 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se refluxa durante 10 min. La suspensión se enfría en baño de hielo, se le añade hielo lentamente, y luego se le adiciona NaOH al 10% (1 ml) y se deja 10 minutos en agitación. Se filtra el sólido y se lava con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y evapora hasta sequedad obteniéndose (*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol, como un aceite que se solidifica en reposo (10,2 g, 32,7 mmoles, $[\alpha]_D^{20} + 2,5$ ($c = 1$, MeOH), $[\alpha]_D^{20} + 4,3$ ($c = 1$, CDCl_3)).

20 ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3): \square 1,44 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 2,42,2,57 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,53 (s, 1H).

25 **Etapa 4 (formación de sal): Síntesis de hidrocloruro de (*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.**



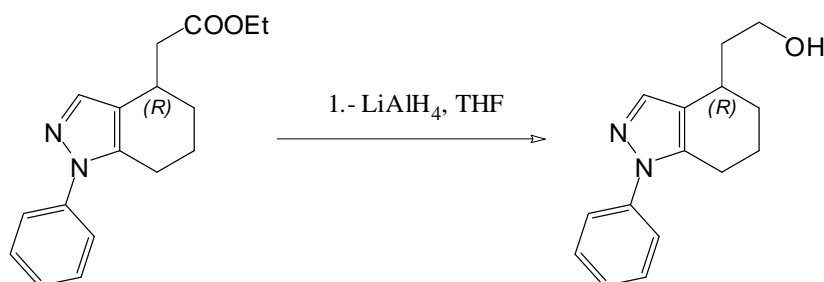
30 A una disolución de (*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (10,2 g, 32,7 mmoles) en una mezcla de acetona (80 ml) y etanol (3 ml) mantenida a temperatura ambiente y con fuerte agitación se le añade HCl 4,0 M en dioxano (8,2 ml, 32,8 mmoles) ajustando el pH para que sea neutro o muy ligeramente ácido. El

precipitado que se forma se filtra y se lava con acetona obteniéndose hidrocloreto de (*R*)-4,5,6,7-tetrahydro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (10,2 g, 29,3 mmoles, 90%, sólido ligeramente amarillo, p.f. 220-222°C, $[\alpha]_D^{20} + 1,9$ (c= 1, MeOH)).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): □ 1,38 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,45-7,58 (m, 4H), 7,63 (s, 1H).

Ejemplo 7: Síntesis de hidrocloreto de (*R*)-4,5,6,7-tetrahydro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol según la secuencia C.

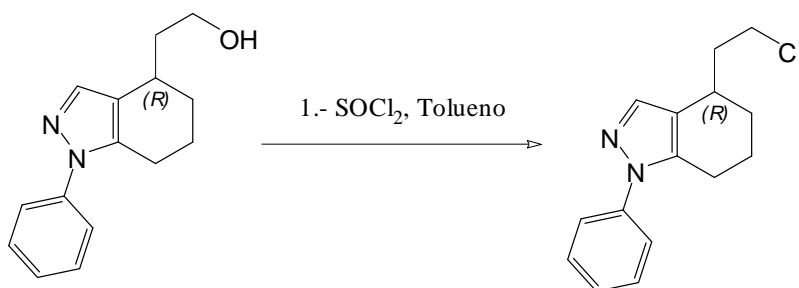
Etapas 1 (etapa c1): Síntesis de (*R*)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol.



Una disolución de (*R*)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (3,20 g, 11,25 mmoles) en THF (20 ml) se añade sobre una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (2,30 g, 60,60 mmoles) en THF (80 ml) enfriada a 0°C. La mezcla se agita durante 5 horas y después se mantiene a reflujo durante 45 minutos. La suspensión se enfría, se añaden hielo (5 g aprox.) y NaOH al 10% (1,5 ml). El precipitado blanco se filtra y se lava con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida, obteniéndose (*R*)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol (2,70 g, 11,14 mmoles, 99%, aceite, $[\alpha]_D^{20} + 13,4$ (c= 1, MeOH)).

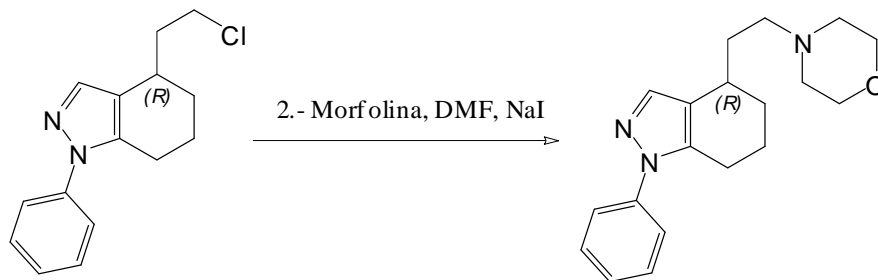
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): □ 1,46 (m, 1H), 1,60-1,82 (m, 3H), 1,91-2,13 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,85 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 4H), 7,54 (s, 1H).

Etapas 2 (etapa c2): Síntesis de (*R*)-4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol.



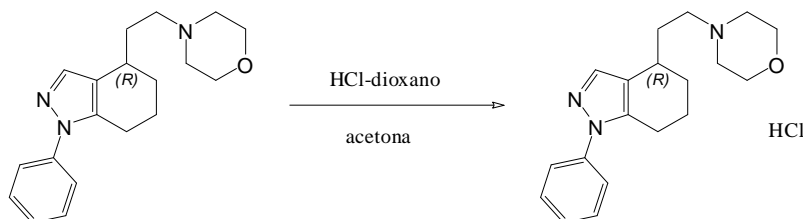
Se añade lentamente cloruro de tionilo (6 ml) a temperatura ambiente sobre una disolución de (*R*)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol (2,7 g, 11,14 mmoles) en tolueno (20 ml) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 30 minutos. El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se diluye en acetato de etilo y se lava dos veces con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida, obteniéndose (*R*)-4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1-fenil-1H-indazol (2,82 g, 10,81 mmoles, 97%, aceite, $[\alpha]_{436}^{20} - 11,1$ (c= 1, MeOH)).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): □ 1,45 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,72 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,55 (s, 1H).

Etapa 3 (etapa c3): Síntesis de (R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.

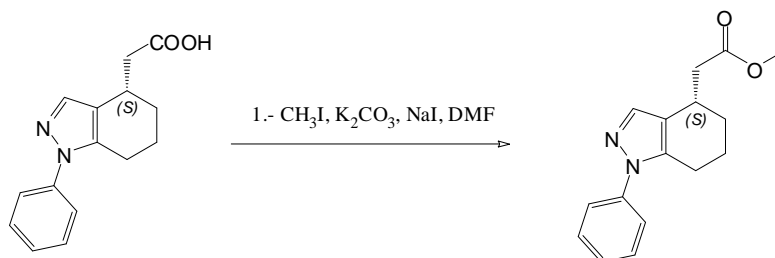
Una mezcla de (R)-4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (2,6 g, 9,97 mmoles), morfolina (2,65 g, 30,41 mmoles) y una cantidad catalítica de KI en DMF (50 ml) se calienta a 110°C durante 5 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se diluye en éter etílico, se lava con disolución saturada de NaHCO₃, se lava con agua, y la fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice obteniéndose (R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (2,2 g, 7,06 mmoles, 70%, aceite).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 2,32, 2,60 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 3,75 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,53 (s, 1H).

Etapa 4 (formación de sal): Síntesis de hidrocloreto de (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.

A una disolución de (R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (2,2 g, 7,06 mmoles) en una mezcla de acetona (60 ml) y etanol (2 ml) mantenida a temperatura ambiente y con fuerte agitación se le añade HCl 4,0 M en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmoles) ajustando el pH con HCl 4,0 M para que sea neutro o muy ligeramente ácido. El precipitado que se forma se filtra y se lava con acetona obteniéndose hidrocloreto de (R)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (2,0 g, 5,74 mmol, 81%, sólido blanco, p.f. 218-221°C, [α]_D²⁰ + 2,0 (c = 1, MeOH)).

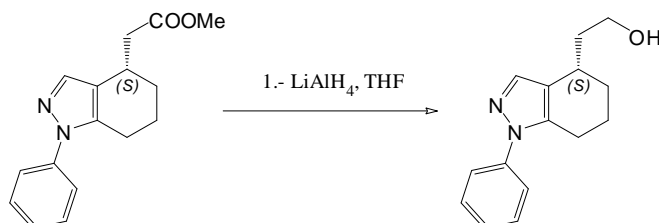
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,39 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (m, 1H).

Ejemplo 8: Síntesis de hidrocloreto de(S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol según la secuencia D.**Etapa 1: (S)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de metilo.**

Una mezcla de ácido (S)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acético (2,5 g, 9,75 mmoles), yoduro de metilo (0,728 ml, 11,7 mmoles), carbonato de potasio (2,69 g, 19,5 mmoles) y una cantidad catalítica de NaI en DMF (50 ml) se calienta hasta 100°C durante la noche. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con agua, se seca y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose (S)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de metilo (2,31 g, 8,55 mmoles, 88%, aceite oscuro, [α]_D²⁰ +10,2 (c = 1, MeOH)).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,47 (dd, $J=15,2$ Hz, $J'=8,2$ Hz, 1H), 2,72 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 5H).

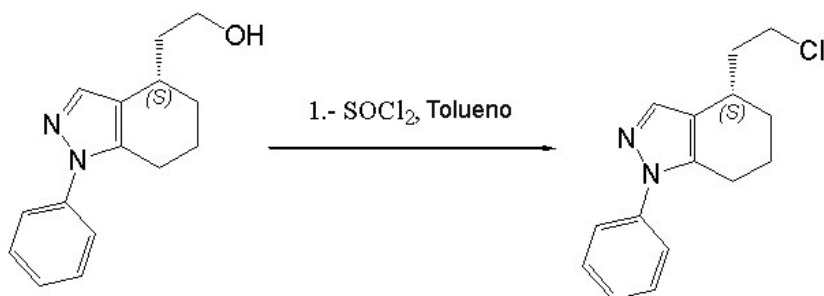
Etapa 2(etapa c1): Síntesis de (S)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol.



5 Una disolución de (S)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de metilo (2,31 g, 8,55 mmoles) en THF (20 ml) se añade a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (0,97 g, 25,6 mmoles) en THF (80 ml) enfriada a 0°C . La mezcla se agita durante 5 horas y entonces se refluxe durante 45 minutos. La suspensión se enfría, se añaden hielo (aproximadamente 5 g) y NaOH al 10% (1,5 ml). El precipitado blanco formado se filtra y se lava con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida, obteniéndose (S)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol (1,79 g, 7,39 mmoles, 86%, aceite amarillo, $[\alpha]_D^{20} -15,3$ ($c=1$, MeOH)).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (m, 1H), 1,58 (s a, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,02 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,55 (s, 1H).

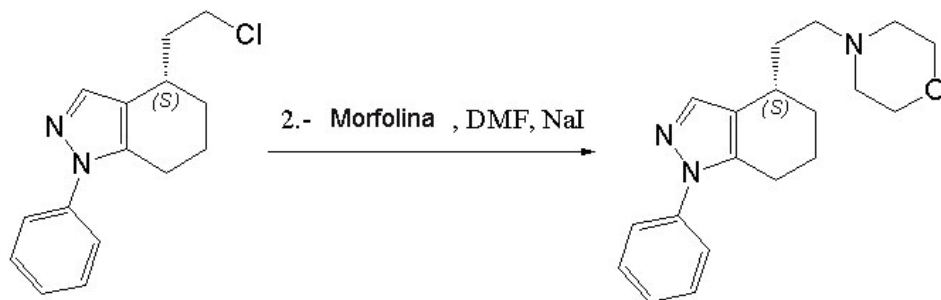
Etapa 3 (etapa c2): Síntesis de (S)-4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol.



15 Cloruro de tionilo (4 ml) se añade lentamente a una disolución de (S)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol (1,78 g, 7,38 mmoles) en tolueno (20 ml) y una gota de de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 30 minutos. El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se diluye en acetato de etilo y se lava dos veces con una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida, obteniéndose (S)-4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (1,61 g, 6,17 mmoles, 84%, aceite). Una muestra (300 mg) se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo (1:1) (297 mg, $[\alpha]_{436}^{20} +15,2$ ($c=1$, MeOH)).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,72 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,55 (s, 1H).

Etapa 4 (etapa c3): Síntesis de (S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.

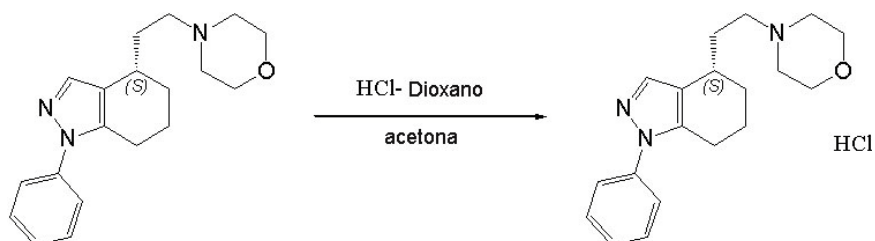


25 Una mezcla de (S)-4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (200 mg, 0,77 mmoles), morfolina (0198 ml, 2,28 mmoles) y una cantidad catalítica de NaI en DMF (5 ml) se calienta a 120°C durante la noche. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se diluye en etil éter, se lava dos veces con agua y la fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida. El producto crudo resultante (213 mg) se purifica mediante tratamiento con ácido oxálico dihidratado (86,1 mg, 0,68 mmoles) obteniéndose el oxalato, que entonces se trata con

NaOH diluido y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca y se evapora a presión reducida obteniéndose (S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol como un aceite que se solidifica en reposo (103 mg, 0,33 mmoles, 43%, aceite ligeramente naranja, p.f. 76-78°C, $[\alpha]_D^{20} -4,4$ (c= 1, MeOH)).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 2,43-2,57 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,53 (s, 1H).

Etapa 5 (Formación de sal): Síntesis de hidrocloreto de (S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol.

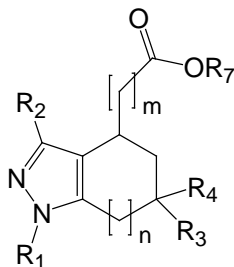


10 HCl 4,0 M en dioxano (0,067 ml, 0,27 mmoles) se añade a una disolución de (S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (84,2 mg, 0,27 mmoles) en una mezcla de acetona (2 ml) mantenida a temperatura ambiente, ajustando el pH de modo que sea neutro o muy ligeramente ácido. El precipitado que se forma se filtra y se lava con acetona, obteniéndose hidrocloreto de (S)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (50,0 mg, 0,14 mmoles, 53%, sólido ligeramente beige, p.f. 230-234°C, ee >97,1%, $[\alpha]_D^{20} -1,3$ (c= 1, MeOH)).

15 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,39 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,67 (m, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la hidrólisis enantioselectiva de un éster de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros C4 de ésteres de fórmula (I), o sales de los mismos, con una enzima esterasa en presencia de un disolvente



(I)

en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, y heterocicliclilquilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, y heterocicliclilquilo sustituido o no sustituido;

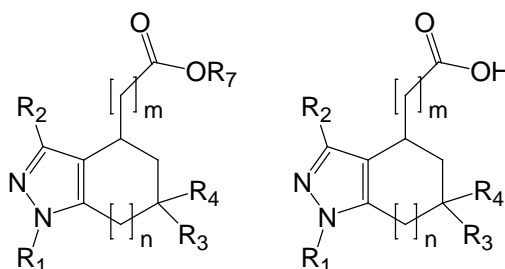
R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterocicliclilquilo sustituido o no sustituido o, juntos, R₃ y R₄ forman un anillo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

R₇ se selecciona del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

n se selecciona de 0, 1 y 2; y

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4.

2. Procedimiento para la preparación de un éster enantiómericamente enriquecido de fórmula (I), o sales del mismo, un ácido enantiómericamente enriquecido de fórmula (II), o sales del mismo, o una mezcla de un éster enantiómericamente enriquecido de fórmula (I) y un ácido enantiómericamente enriquecido de fórmula (II)



(I)

(II)

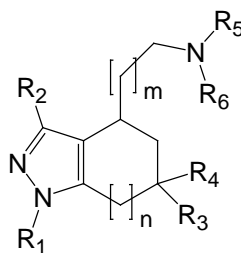
en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, n y m son tal como se definen en la reivindicación 1;

que comprende la etapa de hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros C4 del éster de fórmula (I), o sales del mismo, con una enzima esterasa en presencia de un disolvente.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la esterasa es una lipasa seleccionada del grupo que consiste en lipasa PS Amano obtenida de *Burkholderia cepacia* o Novozym 435 obtenida de *Candida antarctica*.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₇ es un grupo alquilo C₁₋₄.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₁ es un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que (±)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo se hace reaccionar con una enzima esterasa.
8. Procedimiento para la síntesis de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (III), o una sal del mismo,



(III)

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son tal como se definen en la reivindicación 1; y

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido o, R₅ y R₆ juntos forman un heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;

que comprende hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros C₄ de un éster de fórmula (I), tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sales del mismo, con una enzima esterasa en presencia de un disolvente, y

comprende además transformar el éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) y/o el ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o sales de los mismos, obtenidos, en el compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la transformación de dicho éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) y/o de dicho ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o sales de los mismos, en el compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo, comprende al menos una de secuencia A, secuencia B, secuencia C o secuencia D,

en el que

la secuencia A comprende

a1) hacer reaccionar dicho ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o una sal del mismo, con un sistema que activa al ácido en presencia de una amina de fórmula HNR₅R₆, en la que R₅ y R₆ son tal como se definen en la reivindicación 8; y

a2) reducir el grupo amida resultante para dar amina en presencia de un agente reductor;

la secuencia B comprende

b1) hidrolizar el grupo éster de dicho éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) para obtener el correspondiente ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o una sal del mismo; y

las etapas a1) y a2) definidas anteriormente;

la secuencia C comprende

c1) reducir el grupo éster de dicho éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) en presencia de un agente reductor para obtener el correspondiente alcohol;

c2) activar dicho alcohol en presencia de un reactivo que activa al grupo hidroxilo; y

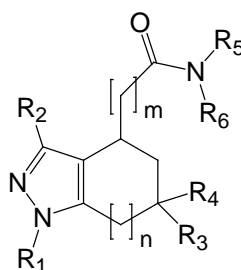
c3) hacer reaccionar el compuesto que resulta de la etapa anterior con una amina de fórmula HNR₅R₆, en la que R₅ y R₆ son tal como se definen en la reivindicación 8; y

la secuencia D comprende

d1) transformar dicho ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o una sal del mismo, en un éster enantioméricamente enriquecido de fórmula (I); y

las etapas c1), c2) y c3) definidas anteriormente.

- 5 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el reactivo que activa al grupo hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo (V), bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, cloruro de metanosulfonilo con trietilamina y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en piridina.
- 10 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en el que el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en hidruro de aluminio y litio, hidruro de aluminio y diisobutilo o tetrafluorborato de trietiloxonio y borohidruro de sodio.
12. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el ácido enantioméricamente enriquecido de fórmula (II), o una sal del mismo, se transforma en un haluro de acilo.
13. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (IV), o una sal del mismo,



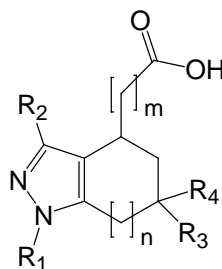
(IV)

en la que

R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido o, R₅ y R₆ juntos forman un heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;

que comprende la transformación de un ácido de fórmula (II)



(II)

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

en su correspondiente haluro de acilo en presencia de un promotor de haluro de acilo y una amina de fórmula HNR₅R₆.

- 30 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que dicho promotor de haluro de acilo es cloruro de oxalilo o SOCl₂.

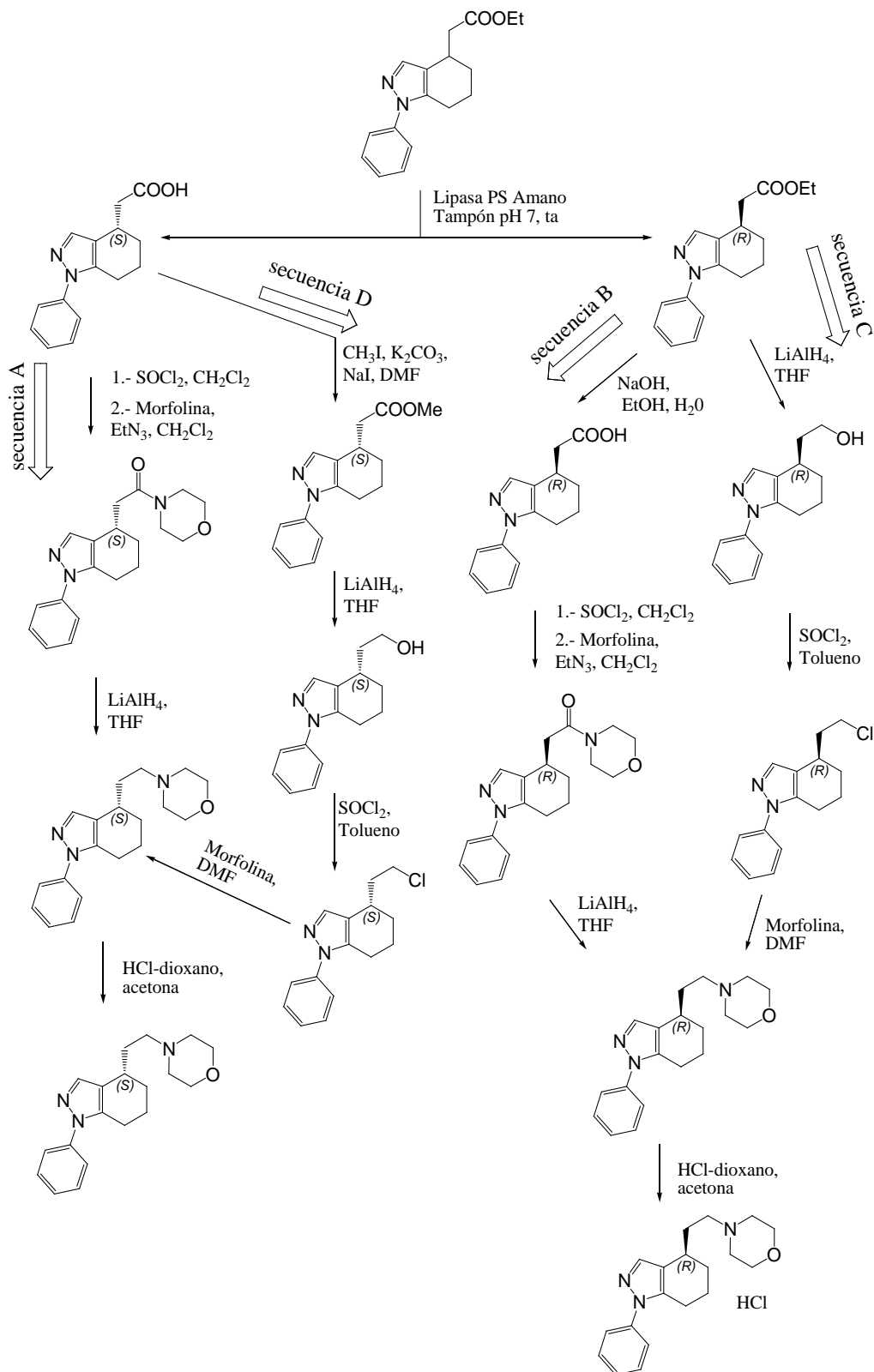


Figura 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201190039

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.12.2009

③② Fecha de prioridad: **10-12-2008**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D231/56** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2006021463 A1 (LABORATORIOS DEL DR ESTEVE) 02.03.2006, reivindicaciones; página 71, ejemplo 102.	1-14
A	Base de datos WPI en EPOQUENET (THOMSON), nº de acceso 2008-N92800[81] & JP 2008259494 A (SIGNAL CREATION) 30.10.2008, resumen.	1,3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
12.01.2012

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.01.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2006021463 A1 (LABORATORIOS DEL DR ESTEVE)	02.03.2006
D02	Base de datos WPI en EPOQUENET (THOMSON), nº de acceso 2008-N92800[81] & JP 2008259494 A (SIGNAL CREATION) 30.10.2008, resumen.	30.10.2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la hidrólisis enantioselectiva del éster de fórmula (I) (reivindicación 1), y consecuentemente la preparación de los ésteres enantioméricamente enriquecidos (reivindicación 2), que comprende la reacción de una mezcla de enantiómeros C4 de dichos ésteres con una enzima esterasa, que es una lipasa, tal como lipasa PS Amano o Novozym 435. También se reivindica un procedimiento para sintetizar enantiómeros enriquecidos de un compuesto de fórmula (III) (reivindicación 8) a partir del éster de fórmula (I) o del ácido de fórmula (II) (reivindicaciones 9-12) y para sintetizar las amidas de fórmula (IV) (reivindicación 13) a partir del ácido de fórmula (II).

Los documentos D1 y D2 se consideran los más representativos del estado de la técnica.

El documento D1 divulga pirazoles de fórmula (I) (reivindicación 1) y procedimientos para su preparación; los compuestos de fórmula (I) de D1 son similares a los compuestos de fórmula (III) de la solicitud (ver reivindicaciones de D1 y en concreto página 71 ejemplo 102) y fácilmente transformables en los compuestos de fórmulas (I), (II) y (IV) de la solicitud.

El documento D2 divulga la utilización de la lipasa PS Amano para la resolución de una mezcla de enantiómeros.

No se ha encontrado divulgada en el estado de la técnica la hidrólisis enantioselectiva enzimática de los ésteres de fórmula (I) de la reivindicación 1 de la solicitud ni las transformaciones de enantiómeros enriquecidos que conducen a los compuestos (III) y (IV) de la solicitud, por otra parte se reconoce actividad inventiva a la solicitud pues un técnico en la materia no podría deducir sin los correspondiente resultados experimentales que la utilización de las enzimas mencionadas conduzca a buenos resultados en este tipo de compuestos de fórmula (I).

Por consiguiente, se considera que las reivindicaciones 1-14 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.