



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 680**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07727623 .6**

96 Fecha de presentación : **02.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2007753**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54

Título: **Moduladores heterocíclicos del receptor selectivo del subtipo de GABA alfa.**

30

Prioridad: **11.04.2006 US 791264 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.02.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.02.2010

73

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

72

Inventor/es: **Lin, Xiao-Fa;**
Loughhead, David Garrett;
Manka, Jason;
O'Yang, Counde;
Soth, Michael y
Yasuda, Dennis Mitsugu

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

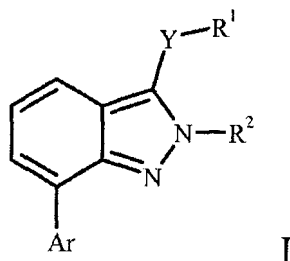
ES 2 333 680 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores heterocíclicos del receptor selectivo del subtipo de GABA alfa.

La presente invención se refiere a los nuevos 7-arilindazoles sustituidos de la fórmula I, el uso de tales compuestos para modular los receptores de GABA_A y las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos de la fórmula I



en donde:

Y es (CH₂)_n, alquilenilo, CH(OR³) o C=O;

R¹ un heteroarilo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(CH₂)_mCOX¹, -(CH₂)_mSO₂X² y oxo;

X¹ es -OR³ o -NR⁴R⁵;

X² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -NR⁴R⁵;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, -SO₂NR⁴R⁵, halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, y -NR⁶R⁷;

cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, y alquilcarbonilo de 1 a 9 átomos de carbono,

cada uno de R³, R⁴, y R⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

m es un número entero de 0 a 4; y

n es un número entero de 0 a 3,

y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El ácido 4-aminobutírico (ácido γ -aminobutírico o GABA) es el transmisor inhibitorio primario en el cerebro y mantiene un equilibrio entre la excitación e inhibición de las neuronas. Han sido identificadas tres clases principales de receptores de GABA: los receptores GABA_A, GABA_B y GABA_C. Los receptores GABA_A y GABA_C son canales de iones de compuerta de ligando (LGIC), mientras que los receptores GABA_B son receptores acoplados a la proteína G. Los receptores LGIC son heteropentámeros comprendidos de las subunidades α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , ρ_{1-3} , δ , ϵ , π , y θ . Cada subunidad contiene cuatro dominios de extensión membranal. El dominio N-terminal y el dominio C son extracelulares y el sitio de enlace al agonista/antagonista está situado sobre el extremo N. Existe un bucle intracelular entre la tercera y cuarta regiones de extensión membranal (M. Chabib y G.A.R. Johnston, J. Med. Chem. 2000 43(8):1427-1447).

Mientras que están continuando los estudios para definir la composición y la distribución anatómica de los receptores LGIC DE GABA, se sabe que la porción dominante es $2\alpha 2\beta \gamma$ con subtipos α variantes. Los montajes de subtipos que contienen una subunidad α_1 están presentes en la mayoría de las áreas del cerebro y se considera que representan más del 40% de los receptores GABA_A en la rata. Los ensamblajes o montajes del subtipo que contienen los oligómeros $\alpha_2\beta_{2/3}\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_n\gamma_{2/3}$ se considera que representan aproximadamente 18% y 17% respectivamente de los

receptores GABA_A en la rata (R.M. McKernan *et al.* Trend Neurosci 1996 19:139-143). Los montajes de subtipos que contienen una subunidad α_5 son expresados predominantemente en el hipocampo y la corteza, y se piensa que representan aproximadamente 4% de los receptores de GABA_A en la rata. Los montajes de subtipos de receptores más comunes parecen ser los montajes $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ (H. Mohler *et al.* Neuroch. Res. 1995 20(5):631-636).

Todos los receptores GABA_A conocidos contienen una pluralidad de sitios moduladores distintos, uno de los cuales el sitio de enlace a la benzodiazepina (BZ). Otros sitios moduladores incluyen los sitios alostéricos para la picrotoxina, barbituratos, esteroides neuroactivos y etanol. El sitio de enlace BZ es el más explorado de los sitios moduladores del receptor GABA_A, y es el sitio a través del cual los fármacos ansiolíticos tal como diazepam ejercen sus efectos. Los estudios de enlace a radioligando tempranos sugieren existencia de dos sitios de enlace a la benzodiazepina distintos: BZ1 y BZ2. El subtipo BZ1 ha mostrado que es farmacológicamente equivalente a un receptor GABA_A que comprende las subunidad α_1 en combinación con una subunidad β y γ_2 . Este es el subtipo del receptor GABA_A más abundante. Las otras dos poblaciones principales son los subtipos $\alpha_2\beta\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_{2/3}\gamma_2$. Conjuntamente, estos constituyen aproximadamente un 35% adicional del repertorio de receptores GABA_A totales. Farmacológicamente, los subtipos $\alpha_2\beta\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_{2/3}\gamma_2$ parecen ser equivalentes al subtipo BZ2. El papel fisiológico de estos subtipos no ha sido claro hasta la fecha debido a que los agonistas o antagonistas suficientemente selectivos eran desconocidos.

Los barbituratos y las benzodiazepinas estuvieron entre los primeros moduladores clínicamente útiles de los receptores de GABA y están entre los medicamentos más ampliamente prescritos para trastornos de ansiedad, depresión y otros trastornos psiquiátricos y como anticonvulsivantes. Las benzodiazepinas, con efectos colaterales relativamente leves, proporcionaron una alternativa a los barbituratos que poseen efectos colaterales más potentes. Desafortunadamente, muchas de las benzodiazepinas tempranas tienen selectividad de subtipo relativamente limitada, dando como resultado sedación, dependencia, deterioro cognoscitivo, ataxia, potenciamiento de los efectos del etanol, tolerancia y síndrome de abstinencia.

Los avances en genética y en biología molecular han proporcionado sondas más sutiles de selectividad de subtipo de receptor y mantienen la promesa de agentes más selectivos. Los receptores que contienen la subunidad α_1 , α_2 , α_3 o α_5 han sido clasificados como receptores sensibles al diazepam mientras que α_4 , o α_6 , son clasificados como receptores insensibles al diazepam. En particular, el subtipo α_1 ha estado asociado con la sedación y los ligandos selectivos de α_1 tienen potencial como sedantes (R.M. McKernan *et al.* Nature Neurosci. 2000 3(6): 587-592). Los compuestos hipnóticos/sedantes con enlace preferencial por el subtipo α_1 han sido identificados (D. J. Sanger y H. Depoortere, CNS Drug Reviews, 1998 47(5):323-340). La sedación, no obstante, es indeseable en un agente ansiolítico.

Los compuestos que se enlazan selectivamente al sitio de la benzodiazepina, o a otros sitios alostéricos, y aumentan la habilidad de GABA para abrir los canales del receptor GABA_A son los agonistas (o moduladores alostéricos positivos) de los receptores de GABA. Los compuestos que interactúan con sitios alostéricos pero modulan negativamente la acción de GABA son llamados agonistas inversos (moduladores alostéricos negativos). Los agonistas inversos disminuyen la habilidad de GABA para abrir los canales de receptores. Una tercera clase de compuestos que se enlazan selectivamente al sitio de benzodiazepina y tienen todavía poco o ningún efecto sobre la actividad de GABA, pero pueden bloquear la acción de los agonistas del receptor GABA_A o agonistas inversos que actúan en este sitio, son denominados como antagonistas. Los agonistas que actúan en el sitio de benzodiazepina muestran efectos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, mientras que los compuestos que actúan como agonistas inversos en este sitio promueven los efectos ansiogénicos, mejoradores de la cognición y proconvulsivantes.

Los agonistas del receptor GABA_A selectivos de α_1 , alpidem y Zolpidem, son clínicamente prescritos como agentes hipnóticos, sugiriendo además que al menos algo de la sedación asociada con los fármacos ansiolíticos conocidos es mediada a través de los receptores GABA_A que contienen la subunidad α_1 . En consecuencia, los agonistas del receptor GABA_A que interactúan más selectivamente con la subunidad α_2 y/o α_3 con relación a la subunidad α_1 , deben conservar la actividad ansiolítica con una propensión reducida a provocar sedación. También, los agentes que son antagonistas o agonistas inversos en el subtipo α_1 pueden antagonizar la sedación o la hipnosis provocada por los moduladores α_1 .

Los ligandos selectivos α_2 y α_3 han sido más difíciles de identificar y la reactividad cruzada entre estos receptores es común. Se ha informado de compuestos con diez a cien veces de selectividad por $\alpha_{2/3}$ con relación a α_1 , (ver por ejemplo, W. R. Carling *et al.* WO 0044752). Los experimentos con líneas de ratones con mutación puntual sugieren que el subtipo α_2 , no α_3 , es responsable para la actividad ansiolítica (U. Rudolph *et al.* Trends Pharmacol. Sci. 2001 22(4): 188-194; K. Low *et al.* Science 2000 290:131-134); sin embargo, los agonistas inversos selectivos de α_3 parecen ser ansiogénicos y proconvulsivantes (I. J. Collins *et al.* WO 9855480). Ya que α_2 y quizás α_3 y los ligandos selectivos de α_5 tienen el potencial para modular el sitio (BZ2) sin activar el sitio sedante hipnótico (BZ1) éstos podrían proporcionar una nueva clase de ansiolíticos no sedantes. Otros moduladores de GABA α_2 no selectivos de BZ pueden también mostrar propiedades ansiolíticas sin muchos efectos no deseados.

El subtipo α_5 está localizado predominantemente en el hipocampo y se piensa que está asociado con el aprendizaje y la cognición. Aproximadamente 20% de los receptores de GABA hipocámpales contienen el subtipo α_5 . El hipocampo es la región del cerebro asociada con el aprendizaje y la memoria. Los agonistas de α_5 inversos mejoran la memoria y la cognición en modelos conductuales animales; no obstante, su uso está limitado por los efectos ansiogénicos y convulsivantes de los compuestos no selectivos. Los antagonistas inverso de α_5 selectivos son potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas (M. S. Chambers *et al.* J. Med. Chem. 2003 46(11):2227-40). Otras indicaciones pueden hallarse en WO 2005/016852 y US 2005/101014.

Por lo tanto, existe una necesidad para ligandos selectivos para los receptores GABA_A.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, métodos de uso, y métodos de preparación de los compuestos anteriormente mencionados.

Los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia con historia de trastorno de pánico, fobias que incluyen fobias sociales, trastornos obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés que incluyen el estrés post-traumático y el trastorno de estrés agudo, y trastorno de ansiedad generalizado o inducido por sustancias; depresión o trastornos bipolares tales como el trastorno depresivo mayor recurrente o de episodio simple, trastorno distímico, trastornos maniacos bipolar I y bipolar II; esquizofrenia; trastorno del aprendizaje y de cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos del sueño y trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en sujetos que sufren de los efectos del trabajo por turnos o desplazamiento en avión; trastornos convulsivos o de ataques tales como epilepsia y dolor.

A no ser que se indique de otro modo, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la especificación de las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Se debe notar, que como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una,” “el” y “la” incluyen los referentes plurales a no ser que el contexto lo dicte claramente de otro modo.

“Alquilo” significa la porción hidrocarburo saturada lineal o ramificada, monovalente, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono. “Alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, y similares. “Alquilo ramificado” significa isopropilo, isobutilo, ter-butilo.

“Alquilen” significa un radical hidrocarburo divalente, saturado, lineal de uno a seis átomos de carbonos o un radical hidrocarburo divalente, insaturado, ramificado, de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

“Ariolo” significa una porción de hidrocarburo aromática, cíclica, monovalente que consiste de un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariolo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente. Los ejemplos de porciones ariolo incluyen, pero no están limitados a, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantreno, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

“Cicloalquilo” significa una porción carbocíclica saturada, monovalente, que consiste de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a no ser que se indique específicamente de otro modo. Los ejemplos de porciones cicloalquilo, incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, incluyendo los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

“Heteroalquilo” significa un radical alquilo como se define en la presente, incluyendo un radical alquilo de 4 a 7 átomos de carbono ramificado, en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de -OR^a, -NR^bR^c, y -S(O)_nR^d (en donde n es un número entero de 0 a 2), con el entendimiento de que el punto de enlace del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en donde R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente del otro, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, 2-hidroxi-1-hidroximetilpropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetilpropilo, 2,3-dihidroxi-1-hidroximetilpropilo, 1-hidroximetilpropilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo, y similares.

“Heteroarilo” significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos del anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, el resto del átomo del anillo son carbono, con el entendimiento de que el punto de enlace del radical heteroarilo estará sobre el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente. Los ejemplos de porciones heteroarilo incluyen, pero no están limitadas a, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizidinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo todos opcionalmente sustituidos, y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

ES 2 333 680 T3

Los términos “halo,” “halógeno,” y “haluro” son utilizados intercambiablemente en la presente se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo.

“Haloalquilo” significa alquilo como se define en la presente, en el cual uno o más hidrógeno ha sido reemplazado con el mismo o un diferente halógeno. Los haloalquilos ejemplares incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$), y similares.

“Heterociclilo” significa una porción saturada monovalente, que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos de nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente. Los ejemplos de porciones heterociclilos incluyen, pero no están limitados a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y similares.

“Opcionalmente sustituido”, cuando se utiliza en asociación con “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo” o “heterociclilo”, significa un arilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferentemente uno a cuatro, y más preferentemente, uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_m\text{COX}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{X}^2$, oxo (por ejemplo, = O), haloalquilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, ciano, nitro, y $-\text{NR}^6\text{R}^7$, donde m, X^1 , X^2 , R^4 , y R^5 son como aquí se define.

“Grupo saliente” significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con éste en química orgánica sintética, por ejemplo, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no están limitados a, halógeno, alcan- o arilensulfonilo, tales como metansulfonilo, etansulfonilo, tiometilo, bencensulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo, y similares.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede pero no necesita ocurrir, y que la descripción incluye los casos donde el evento o circunstancia ocurre, y los otros en los cuales no ocurre.

“Enfermedad” y “estado de enfermedad” significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

“Solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” significa que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción que se describen en conjunto con éste, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, ter-butanol, dioxano, piridina, y similares. A no ser que se especifique de otro modo, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

“Farmacéuticamente aceptable” significa aquello que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general seguro, no tóxico y tampoco biológicamente o de otro modo indeseable, e incluye aquello que es aceptable para el uso farmacéutico o veterinario así como en humanos.

Las “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa las sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente, y que poseen actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor. Tales sales incluyen: las sales por adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético, y similares; o

las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor es ya sea reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino térreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, e hidróxido de sodio.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir del ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

ES 2 333 680 T3

Se debe entender que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas por adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en la presente, de la misma sal por adición de ácido.

“Grupo protector” o “grupo de protección” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que una reacción química puede ser llevada a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado con éste en química sintética. Ciertos procesos de esta invención confían en los grupos protectores para bloquear el nitrógeno reactivo y/o los átomos de oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” son utilizados aquí intercambiamente y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno contra las reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no están limitados a, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo (BOC), y similares. Las personas expertas en la técnica sabrán cómo elegir un grupo para facilidad de eliminación y para la habilidad de resistir las reacciones siguientes.

“Solvatos” significa las formas por adición de solvente que contienen cantidades de solvente ya sea estequiométricas o no estequiométricas. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el solvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos son formados mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las cuales el agua conserva su estado molecular como H₂O, tal como la combinación que es capaz de formar uno o más hidratos.

“Sujeto” significa los mamíferos y los no mamíferos. Los mamíferos significan cualquier miembro de la clase mamaria, incluyendo, pero sin limitación, humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayos; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no están limitados a, aves y similares. El término “sujeto” no denota una edad o sexo particular.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para el estado de enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad que se trate, la severidad de la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y la forma de administración, el juicio del médico que atiende o el practicante veterinario que atiende, y otros factores.

Los términos “aquellos definidos anteriormente” y “aquellos definidos en la presente” cuando se refieren a una variable incorpora por referencia la amplia definición de la variable, así como las definiciones preferidas, más preferidas y las más preferidas, si las hay.

“Tratar” o “tratamiento” de un estado de enfermedad, incluye:

(i) prevenir el estado de enfermedad, por ejemplo, provocando que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto a, o predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no experimenta o muestra los síntomas del estado de enfermedad.

(ii) la inhibición del estado de enfermedad, por ejemplo, la detección del desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o

(iii) el alivio del estado de la enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “hacer reaccionar” cuando se refieren a una reacción química significa la adición o mezclado de dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos, por ejemplo, que fueron inicialmente agregados, por ejemplo, pueden existir uno o más intermedios que son producidos en la mezcla que al final conduce la formación del producto indicado y/o deseado.

Nomenclatura y Estructuras

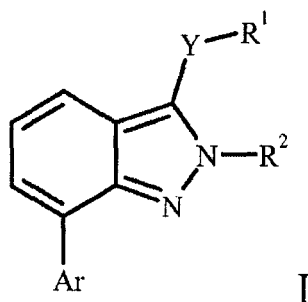
En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en AUTONOM^{MR} v.4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática del IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente fueron preparadas utilizando ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca sobre un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en la presente, indican la presencia de un átomo de hidrógeno.

ES 2 333 680 T3

Siempre que un carbono quiral esté presente en una estructura química, se considera que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral están abarcados por la estructura.

Todas las patentes y publicaciones identificadas en la presente son incorporadas aquí como referencia, en su totalidad.

Un aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

Y es $(\text{CH}_2)_n$, alquilenilo, $\text{CH}(\text{OR}^3)$ o $\text{C}-\text{O}$;

R^1 es un heteroarilo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en donde el anillo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_m\text{COX}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{X}^2$ y oxo;

X^1 es $-\text{OR}^3$ o $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

X^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, y $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, y alquilcarbonilo de 1 a 9 átomos de carbono,

cada uno de R^3 , R^4 , y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

m es un número entero de 0 a 4; y

n es un número entero de 0 a 3.

Se debe entender que el alcance de esta invención abarca no solamente los diferentes isómeros que deben existir, sino también las diversas mezclas de isómeros que pueden ser formadas. Además, el alcance de la presente invención también abarca los solvatos y sales de los compuestos de la fórmula I.

En ciertas modalidades, R^1 es triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazolilo u oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, R^1 es [1,2,4]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, o [1,2,4]triazol-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

También en otras modalidades, R^1 es 5-carbamil-2H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbamil-1H-imidazol-1-ilo; 3-carbometoxil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbmetoxi-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbetoximetil-2H-tetrazol-2-ilo; 5-carbeto-

ES 2 333 680 T3

ximetil-1H-tetrazol-1-ilo; 1-metansulfonilmetil-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-ilo; 2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-ilo; 2-metansulfonilmetil-2H-tetrazol-5-ilo; 5-carbmetoxi-1H-imidazol-1-ilo; 5-carbetoxi-1H-imidazol-1-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 2H-[1,2,3]triazol-2-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 1H-imidazol-2-ilo; 1H-imidazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-ilo; 3H-imidazol-4-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-(N,N-dimetilsulfonamida)-1H-imidazol-2-ilo; 1H-pirazol-1-ilo; [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2H-tetrazol-2-ilo; 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo; oxazol-5-ilo; 5-carbamilmetil-1H-tetrazol-1-ilo; 3-carbamil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-hidroximetil-2H-[1,2,4]triazol-2-ilo; 3-carbetoximetil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-carbetoximetil-2H-[1,2,4]triazol-2-ilo; o 5-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-1-ilo.

En otra modalidad más, Y es $(CH_2)_n$. Dentro de esta modalidad, preferentemente n es 0, 1 ó 2.

En algunas modalidades adicionales, Y es C=O.

En otras modalidades, Y es $CH(OR^3)$. Dentro de estas modalidades, R^3 es preferentemente hidrógeno, metilo, o etilo.

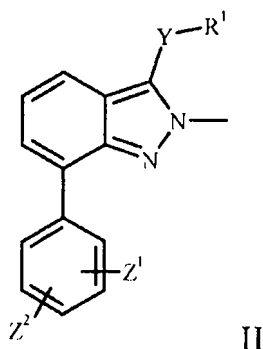
En ciertas modalidades, Y es alquenileno. Dentro de estas modalidades, Y es preferentemente etenileno.

En otra modalidad adicional, R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, R^2 es metilo.

En otras modalidades, Ar es arilo disustituido o heteroarilo disustituido. Dentro de estas modalidades, Ar es preferentemente arilo disustituido, más preferentemente fenilo disustituido, y todavía más preferentemente fenilo disustituido con dihaluro, donde cada haluro es independientemente seleccionado. Un ejemplo particular de Ar dentro de los compuestos de la fórmula I es 2,4-diclorofenilo.

En otras modalidades, Ar es 2,4-diclorofenilo y R^2 es metilo.

En ciertas modalidades de la fórmula I, donde R^2 es metilo y Ar es fenilo disustituido, los presentes compuestos pueden ser representados por la fórmula II:



II

en donde

cada uno de Z^1 y Z^2 es independientemente un sustituyente seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-SO_2NR^4R^5$, halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, y $-NR^6R^7$; e

Y, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son como se definen en la presente.

En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolidinilo, dihidroimidazolilo, pirazolilo u oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Dentro de estas modalidades, preferentemente R^1 es [1,2,4]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-1-ilo, oxazolidin-1-ilo, tetrazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, o [1,2,4]triazol-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Más preferentemente, R^1 es 5-carbamil-2H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbamil-1H-imidazol-1-ilo; 3-carbmetoxil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbmetoxi-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbetoximetil-2H-tetrazol-2-ilo; 5-carbetoximetil-1H-tetrazol-1-ilo; 1-metansulfonilmetil-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-ilo; 2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-ilo; 2-metansulfonilmetil-2H-tetrazol-5-ilo; 5-carbmetoxi-1H-imidazol-1-ilo; 5-carbetoxi-1H-imidazol-1-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 2H-[1,2,3]triazol-2-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 1H-imidazol-2-ilo; 1H-imidazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-ilo; 3H-imidazol-4-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-(N,N-dimetilsulfonamida)-1H-imidazol-2-ilo; 1H-

ES 2 333 680 T3

pirazol-1-ilo; [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2H-tetrazol-2-ilo; 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo; oxazol-5-ilo; 5-carbamilmetil-1H-tetrazol-1-ilo; 3-carbamil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-hidroximetil-2H-[1,2,4]triazol-2-ilo; 3-carbetoximetil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-carbetoximetil-2H-[1,2,4]triazol-2-ilo; o 5-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-1-ilo.

En otras modalidades adicionales de la fórmula II, Y es $(CH_2)_n$. Dentro de otras modalidades, preferentemente n es 0, 1 ó 2.

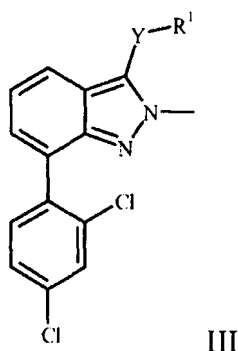
En otras modalidades adicionales de la fórmula II, Y es C=O.

En otras modalidades de la fórmula II, Y es $CH(OR^3)$. Dentro de estas modalidades, R^3 es preferentemente H, metilo, o etilo.

En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es alquenileno. Dentro de estas modalidades, Y es preferentemente etenileno.

En otras modalidades de la fórmula II, cada uno de Z^1 y Z^2 es independientemente haluro. Dentro de estas modalidades, preferentemente Z^1 y Z^2 son cloruro.

En ciertas modalidades de la fórmula I donde R^2 es metilo y Ar es fenilo disustituido, los presentes compuestos pueden estar representados por la fórmula III:



en donde Y y R^1 son como se define en la presente.

En ciertas modalidades de la fórmula III, R^1 es triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Dentro de estas modalidades, preferentemente R^1 es [1,2,4]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-1-ilo, oxazolidin-1-ilo, tetrazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]-triazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, o [1,2,4]triazol-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Más preferentemente, R^1 es 5-carbamil-2H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbamil-1H-imidazol-1-ilo; 3-carbetoxil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbetoxil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbetoximetil-2H-tetrazol-2-ilo; 5-carbetoximetil-1H-tetrazol-1-ilo; 1-metansulfonilmetil-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-ilo; 2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-ilo; 2-metansulfonilmetil-2H-tetrazol-5-ilo; 5-carbetoxil-1H-imidazol-1-ilo; 5-carbetoxil-1H-imidazol-1-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 2H-[1,2,3]triazol-2-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 1H-imidazol-2-ilo; 1H-imidazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-ilo; 3H-imidazol-4-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-(N,N-dimetilsulfonamida)-1H-imidazol-2-ilo; 1H-pirazol-1-ilo; [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2H-tetrazol-2-ilo; 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo; oxazol-5-ilo; 5-carbamil-metil-1H-tetrazol-1-ilo; 3-carbamil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-hidroximetil-2H-[1,2,4]triazol-2-ilo; 3-carbetoximetil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-carbetoximetil-[1,2,4]-2H-triazol-2-ilo; o 5-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-1-ilo.

En otras modalidades adicionales de la fórmula III, Y es $(CH_2)_n$. Dentro de otras modalidades, preferentemente n es 0, 1 ó 2.

En otras modalidades adicionales de la fórmula III, Y es C=O.

En otras modalidades de la fórmula III, Y es $CH(OR^3)$. Dentro de estas modalidades, R^3 es preferentemente H, metilo, o etilo.

ES 2 333 680 T3

En ciertas modalidades de la fórmula III, Y es alquenileno. Dentro de estas modalidades, Y es preferentemente etenileno.

Los compuestos representativos de la presente invención, donde Ar es 2,4-diclorofenilo, son mostrados en la Tabla

5 1.

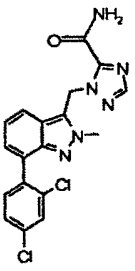
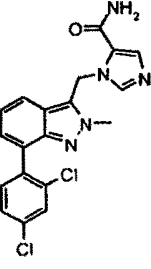
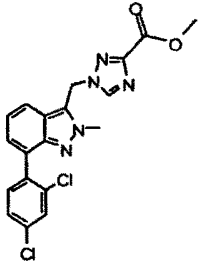
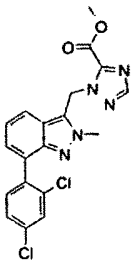
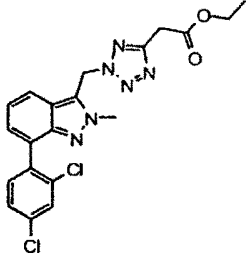
TABLA 1					
	Estructura	Método PF (°C)	MH ⁺ Calc d	MH ⁺ Obs	Nombre
I-1		B	401	401	Amida del ácido 2-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3- ilmetil]-2H- [1,2,4] triazol-3-carboxílico
I-2		B	400	400	Amida del ácido 3-[7-(2,4-Dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3- ilmetil]-3H-imidazole-4- carboxílico
I-3		B	416	416	Éster metílico del ácido 1-[7-(2,4-Dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-ilmetil]-1H-[1,2,4]triazol-3- carboxílico
I-4		B	416	416	Éster metílico del ácido 2-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-ilmetil]-2H-[1,2,4]triazol-3- carboxílico
I-6		B	445	445	Éster metílico del ácido {2-[7-(2,4-Dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3- ilmetil]-2H-tetrazol-5-yl}-acético

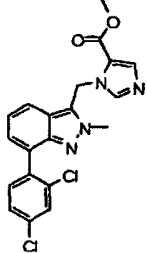
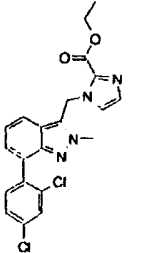
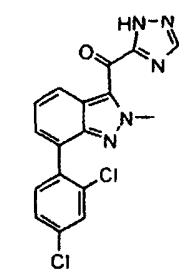
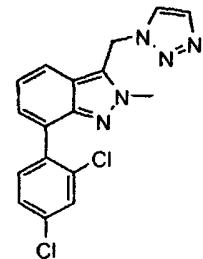
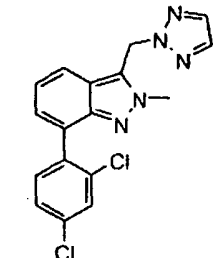
TABLA 1					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-13		B	415	415	Éster metílico del ácido 3-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3- ilmetil]-3H-imidazol-4- carboxílico
I-14		B	429	429	Éster etílico del ácido 1-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-2-carboxílico
I-15		G 283.9-284.9	372	372	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-il]-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanona
I-17		A	358	358	7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-2H-indazol
I-18		A	358	358	7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-2H-indazol

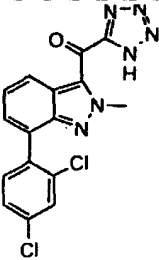
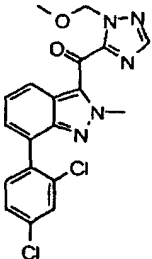
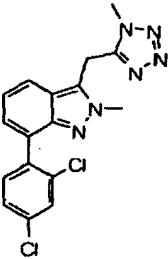
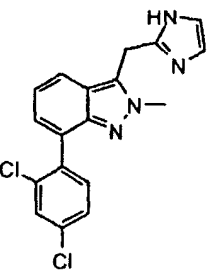
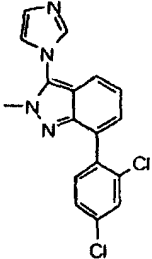
TABLA 1					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-18		G 209.8-210.3	373	373	[7-(2,4-Dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(1H-tetrazol-5-il)-metanona
I-19		G	416	416	[7-(2,4-dichloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2-metoximetil-2H-[1,2,4] triazol-3-il)-metanona
I-20		D 183.9-185.4	373	373	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-indazol
I-21		E	357	357	7-(2,4-dichloro-fenil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2H-indazol
I-22		K 63.2-89.4	343	343	7-(2,4-dicloro-fenil)-3-imidazol)-1-il-2-metil-2H-indazol

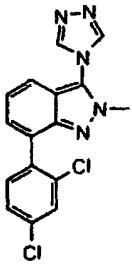
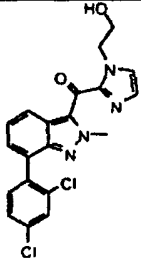
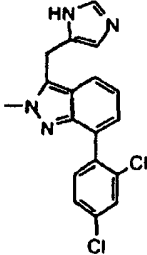
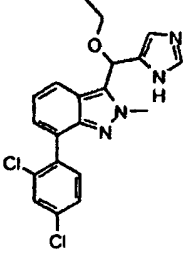
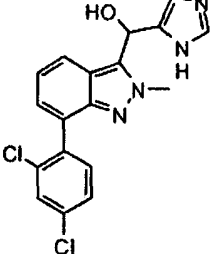
TABLA 1					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-23		L 117.9-121.3	344	344	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[1,2,4]triazol-4-il-2H-indazol
I-24		E	415	415	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-metanona
I-25		M	357	357	7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-2H-indazol
I-26		F	401	401	7-(2,4-dicloro-fenil)-3-[etoxi-(3H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-2H-indazol
I-27		F	373	373	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(3H-imidazol-4-il)-metanol

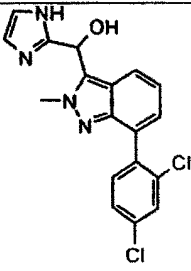
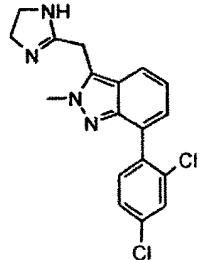
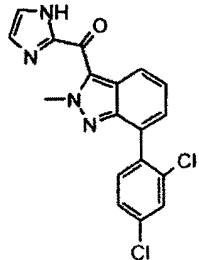
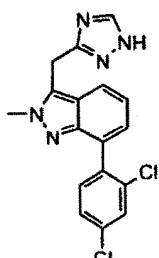
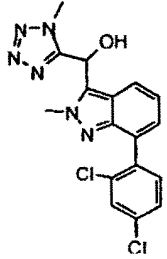
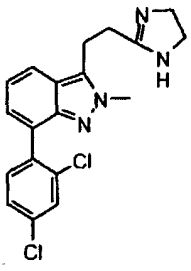
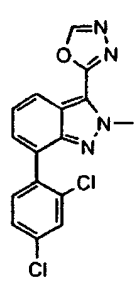
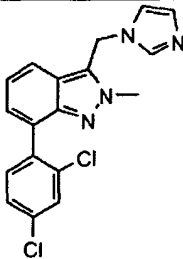
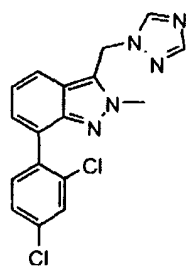
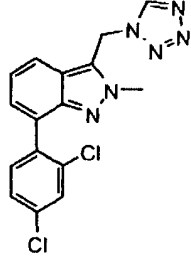
TABLA 1					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-28		E	373	373	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-il]-(1H-imidazol-2-il)-metanol
I-29		H	359	359	7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4,5-dihidro-1 H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2H- indazole
I-30		E	371	371	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-il]-(1H-imidazol-2-il)-metanona
I-31		O 206.3-207	358	358	7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-3-(1H- [1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-indazol
I-32		D	389	389	[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-il]-(1- metil-1H-tetrazol-5-il)-metanol

TABLA 1					
	Estructura	Método PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-33		D 158.8-160.5	373	373	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-indazol
I-34		O 92-115.5	372	372	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-2H-indazol
I-35		E	480	480	Dimetilamina del ácido 2-[[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-hidroxi-metil]-imidazol-1-sulfónico
I-36		I	343	343	Clorhidrato de 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(3H-imidazol-4-il)-2-metil-2H-indazol
I-37		A	357	357	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-pirazol-1-ilmetil-2H-indazol

ES 2 333 680 T3

TABLA 1					
	Estructura	Método PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-38		H 60.5-65.1	373	373	7-(2,4-dicloro-fenil)-3-[2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-etil]-2-metil-2H-indazol
I-39		P 199-201.2	345	345	7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-3-[1,3,4]oxadiazol-2- il-2H-indazol
I-40		A	357	357	7-(2,4-icloro-fenil)-3-imidazol-1-ilmetil-2-metil-2H-indazol
I-42		A	358	358	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-2H-indazol
I-43		A	359	359	7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-3-tetrazol-1-ilmetil-2H-indazol

ES 2 333 680 T3

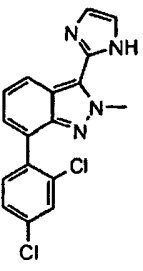
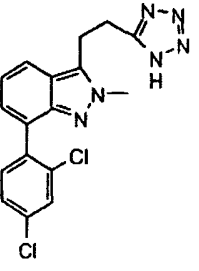
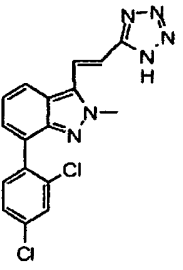
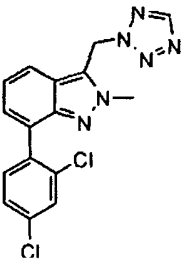
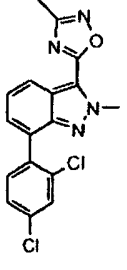
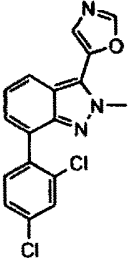
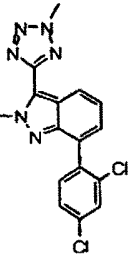
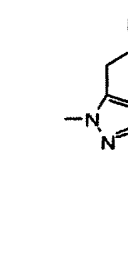
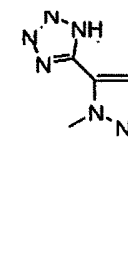
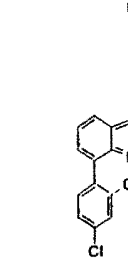
TABLA 1					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-45		J	343	343	7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-2H-indazol
I-46		C 209.4-210.3	373	373	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-2H-indazol
I-47		C 256.8-258.1	371	371	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[(E)-2-(1H-tetrazol-5-il)-vinil]-2H-indazol
I-49		A	359	359	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-tetrazol-2-ilinetil-2H-indazol
I-50		R 178-178.5	359	359	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(3-metil-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-2H-indazol

TABLA 1					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-51		I 167.5-169.5	344	344	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-oxazol-5-il-2H-indazol
I-52		C	359	359	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2H-indazol
I-53		D 270.1-275.5	359	359	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2H-indazol
I-54		C	345	345	7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2H-indazol
I-55		B	416	416	2-{1-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-1H-tetrazol-5-il}-acetamida

ES 2 333 680 T3

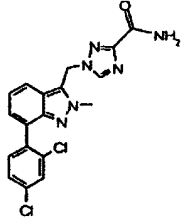
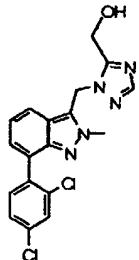
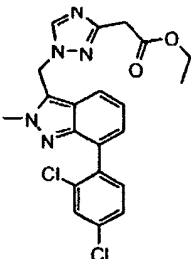
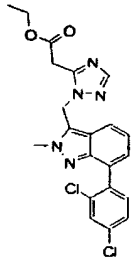
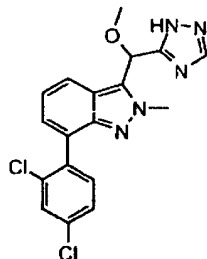
TABLA 1					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-56		B	401	401	Amida del ácido 1-[7-(2,4-ficloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3-ilmetil]-1H-[1,2,4]triazol-3- carboxílico
I-57		B	388	388	{2-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3- ilmetil]-2H-[1,2,4]triazol-3- il}-metanol
I-58		B 80.8-84.0	444	444	Éster etílico del ácido {1-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3- ilmetil]-1H-[1,2,4]triazol-3- il}-acético
I-59		B 167.9-168.9	444	444	Éster etílico del ácido {2-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2- metil-2H-indazol-3- ilmetil]-2H-(1,2,4]triazol-3- il}-acético
I-60		G	388	388	7-(2,4-dicloro-fenil)-3-[metoxi-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-metil-2H-indazol

TABLA					
	Estructura	Metodo PF (°C)	MH ⁺ Calcd	MH ⁺ Obs	Nombre
I-61		B	403	403	2-{1-[7-(2,4-dichloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-1H-tetrazol-5-il}-etanol

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden ser elaborados mediante una variedad de métodos descritos en los esquemas de reacción sintéticos, ilustrativos, mostrados y descritos más adelante. A no ser que se establezca de otro modo o el contexto lo requiera de otro modo, todas las variables descritas en los esquemas sintéticos ilustrativos siguientes son las mismas que aquellas definidas en la presente.

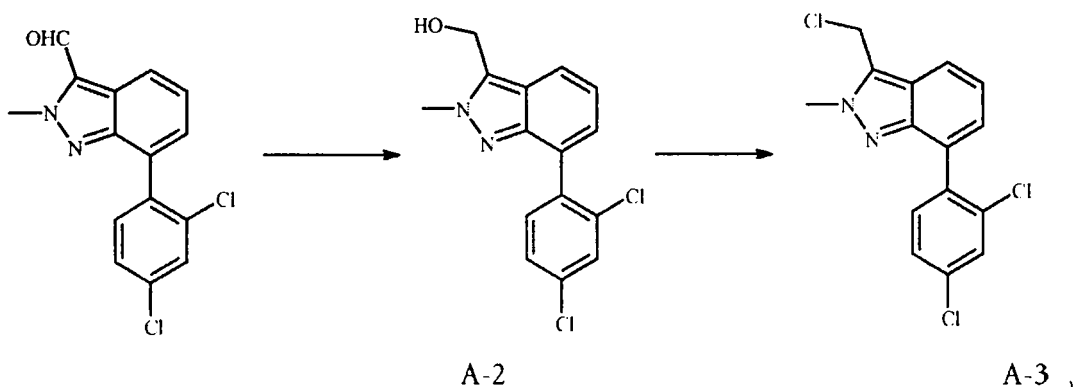
Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de los compuestos en general son ya sea disponibles de los proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o son preparados mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la materia siguiendo los procedimientos descritos en las referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; and Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados y diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos pueden ser realizadas y serán sugeridos para una persona experta en la materia, con referencia a la descripción contenida en esta Solicitud.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacción sintéticos pueden ser aislados y purificados si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden ser caracterizados utilizando medios convencionales, incluyendo las constantes físicas y los datos espectrales.

A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente son preferentemente conducidas bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica, en un intervalo de temperatura de reacción desde aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 150°C, más preferentemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, y lo más preferentemente y de manera conveniente a aproximadamente a temperatura del aire circundante (ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20°C.

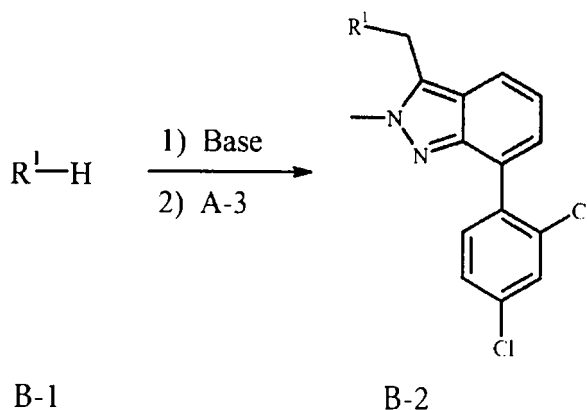
El esquema de reacción A siguiente ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar uno de los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la invención.

Esquema de reacción A



Como se muestra en el esquema de reacción A, el compuesto aldehído A-I es reducido a un compuesto alcohol A-2. La reducción de un aldehído a un alcohol es bien conocido por una persona experta en la materia. Tal reducción puede ser afectada utilizando agentes reductores basados en borohidruro, tales como borohidruro de sodio. Típicamente, un solvente alcohol tal como metano, es utilizado en la reducción basada en borohidruro. El compuesto alcohol A-2 es luego convertido a un compuesto de cloruro A-3, por ejemplo, mediante tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo. Se debe apreciar que mediante el reemplazo de la porción 2,4-diclorofenilo en la posición 7 con otros grupos arilo o heteroarilo, puede ser preparada una amplia variedad de diferentes compuestos iniciales utilizando el método del esquema de reacción A. Como se ilustra en el esquema de reacción B siguiente, el compuesto cloruro A-3 puede ser utilizado para preparar una amplia variedad de diferentes grupos R^1 de los compuestos de las Formula I, II, y III.

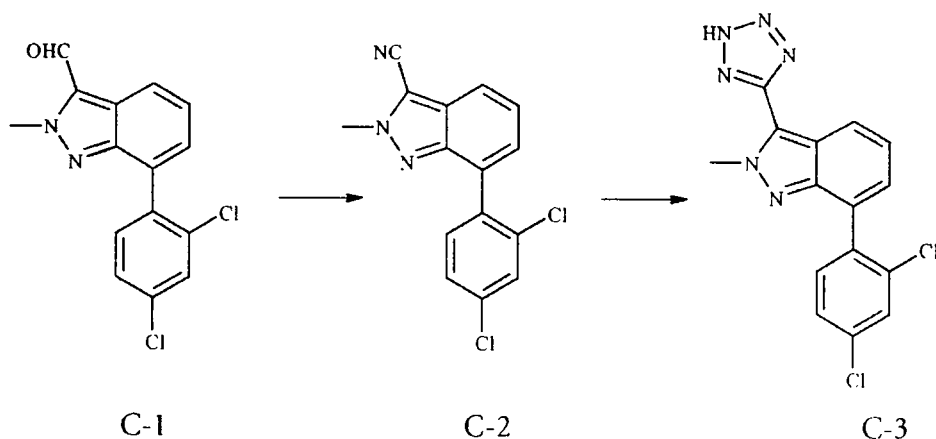
Esquema de reacción B



El compuesto R^1-H (por ejemplo, B-1) es desprotonado utilizando una base, tal como hidruro de sodio, trietilamina, DBU, etc. El tratamiento del compuesto R^1-H desprotonado con el compuesto cloruro A-3 (ver esquema de reacción A) produce entonces una variedad de compuestos de las fórmulas I, II, y III. Este método es particularmente adecuado para el compuesto de las fórmulas I, II y III, donde R^1 es triazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, dihidroimidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, dihidrooxazolilo, u oxadiazolilo, y el átomo de nitrógeno de R^1 es enlazado al protón mostrado en el esquema de reacción B. Opcionalmente, cualquier grupo funcional en el grupo R^1 presente puede ser además transformado, si se desea, para producir otros compuestos de las fórmulas I, II ó III.

El esquema de reacción C siguiente ilustra un método para producir los compuestos de las fórmulas I, II, y III, donde R^1 es una porción tetrazol.

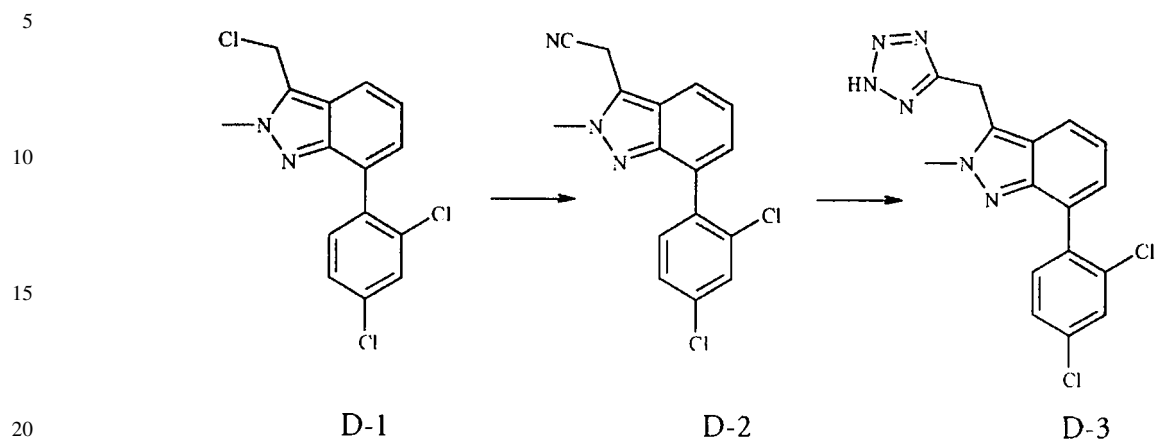
Esquema de Reacción C



El grupo aldehído (por ejemplo, porción $C=O$) del compuesto C-I (el mismo que A-I en el esquema de reacción A anterior) es convertido a un grupo ciano, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto C-I con amoníaco en presencia de óxido de manganeso y sulfato de magnesio. Típicamente, esta reacción es llevada a cabo en una mezcla solvente de isopropanol-tetrahidrofurano a temperatura ambiente. El grupo ciano del compuesto C-2 es luego convertido a una porción tetrazol mediante tratamiento del compuesto C-2 con azida de trialquilestaño, por ejemplo, tal como BU_3SnN_3 en el solvente tolueno a una temperatura elevada, por ejemplo, $100^\circ C$. Si se desea, la porción tetrazol del compuesto C-3 puede ser alquilada para proporcionar diversas porciones de tetrazol sustituidas con alquilo.

El esquema de reacción D ilustra otro método más para producir los compuestos de las fórmulas I, II, y III.

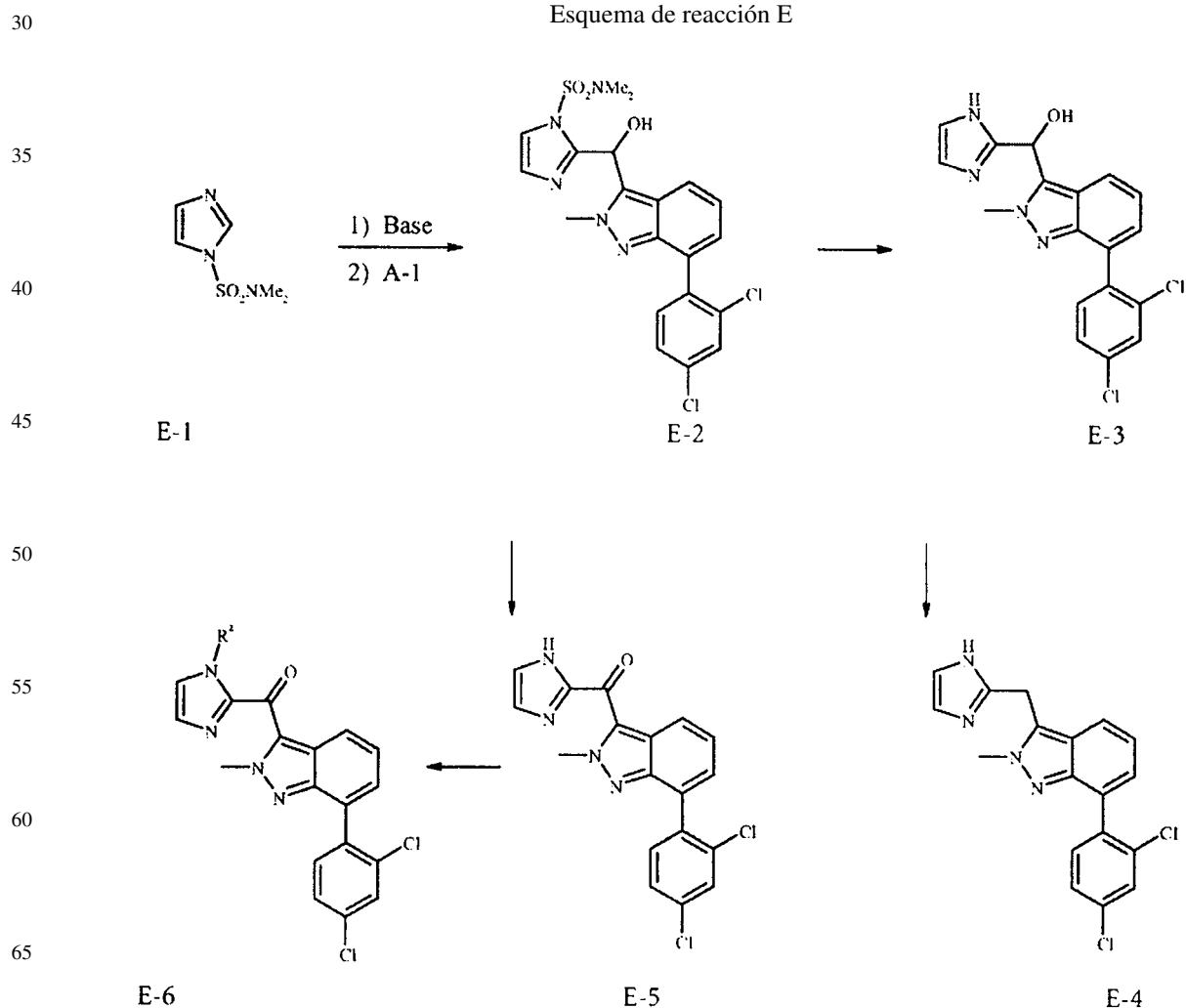
Esquema de reacción D



En el esquema de reacción D, el compuesto D-I (el mismo que el compuesto A-3 en el esquema de reacción A) es tratado con, por ejemplo, cianuro de sodio en sulfóxido de dimetilo para producir el compuesto ciano D-2. El compuesto D-2 es luego convertido al compuesto tetrazol D-3 como se describe anteriormente en referencia al esquema de reacción C.

El esquema de reacción E siguiente ilustra otro método más para producir los compuestos de la presente invención.

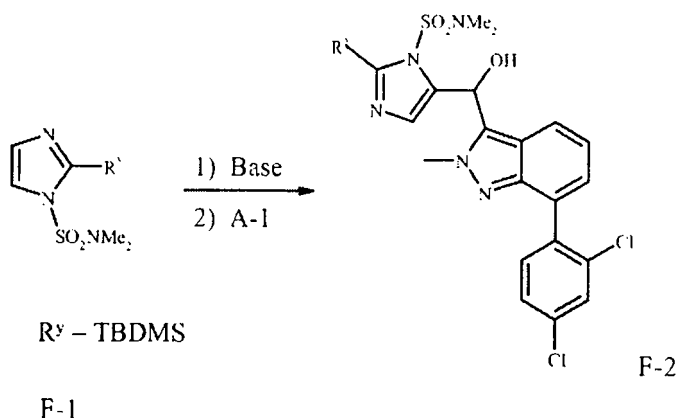
Esquema de reacción E



El tratamiento del compuesto E-1 protegido con nitrógeno, con una base, tal como butil-litio, seguido por el compuesto A-I (ver esquema de reacción A) proporciona un alcohol E-2. La eliminación del grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, mediante tratamiento con el ácido sulfúrico, da entonces el compuesto desprotegido E-3. La porción alcohol del compuesto E-3 puede ser eliminada (por ejemplo, reducida) mediante tratamiento de E-3 con trialkilsilano, tal como trietilsilano, en presencia de ácido trifluoroacético. La reducción de una porción alcohol a un grupo alquilo saturado es bien conocido para una persona experta en la materia. Cualquier reacción de reducción de alcohol adecuada puede ser utilizada para convertir el compuesto E-3 a E-4. Alternativamente, la oxidación de la porción alcohol del compuesto E-2, por ejemplo con óxido de manganeso, y la eliminación del grupo protector del nitrógeno proporciona el compuesto cetona E-5. El átomo de nitrógeno del compuesto E-5 puede ser además derivatizado utilizando cualquiera de la amplia variedad de reacciones conocidas por una persona experta en la materia, para producir el compuesto E-6.

Como se muestra en esquema de reacción E anterior, el uso del compuesto E-I proporciona la porción imidazol-2-ilo. Se debe apreciar que mediante el uso de un compuesto de imidazol-1,2-diprotectado, se puede producir la porción imidazol-4-ilo como se muestra en el esquema de reacción F siguiente.

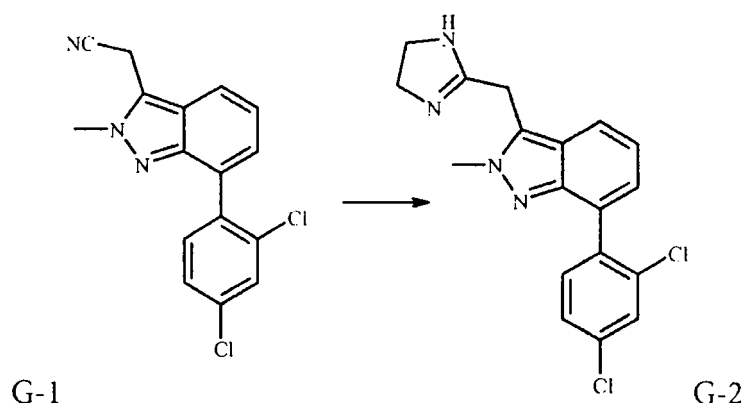
Esquema de reacción F



Similarmente, se puede introducir una amplia variedad de porciones R^1 mediante la protección de la o las posiciones apropiadas de la porción R^1 .

El esquema de reacción G siguiente ilustra un método para introducir la porción 4,5-dihidro-2H-imidazol-2-ilo.

Esquema de reacción G

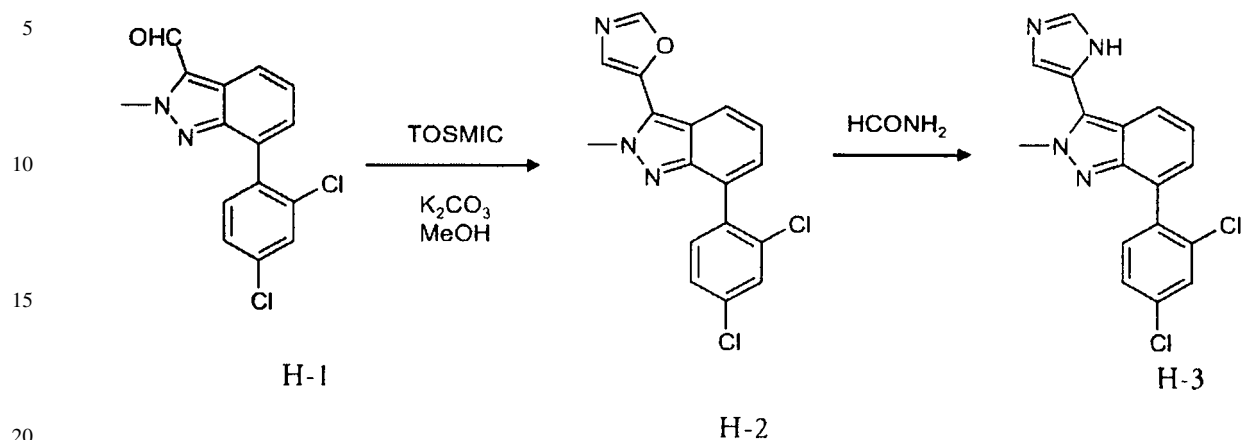


El tratamiento del compuesto G-I (el mismo que D-2 del esquema de reacción D) con 1,2-diaminoetano en presencia de P_2S_5 proporciona el compuesto G-2, el cual puede ser además modificado, por ejemplo, el átomo de nitrógeno de la porción dihidroimidazol puede ser alquilada o acilada utilizando cualquiera de las condiciones de alquilación o acilación estándares conocidas para una persona experta en la materia.

Otro método más para producir algunos de los compuestos de la presente invención se muestra en el esquema de reacción H siguiente.

ES 2 333 680 T3

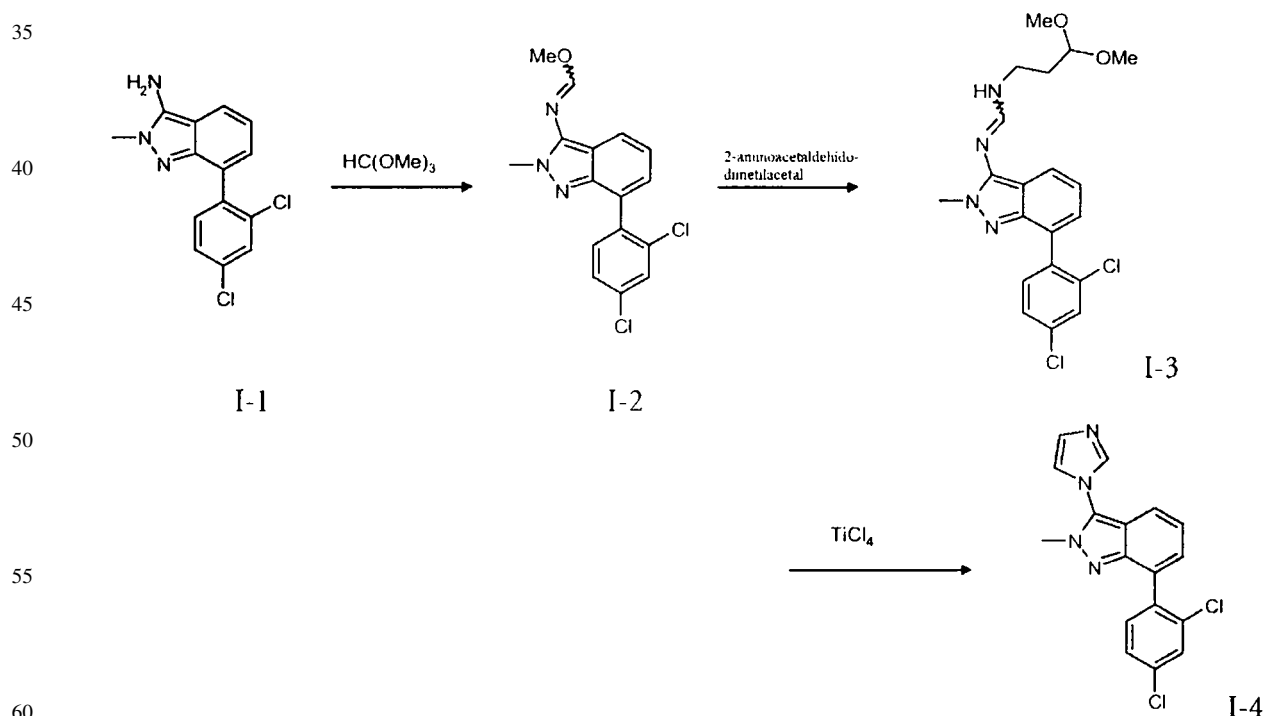
Esquema de reacción H



25 El compuesto H-I (el mismo que A-I del esquema de reacción A) es tratado con isocianuro de tosilmetilo en presencia de carbonato de potasio para producir la porción oxazolidinilo a partir del grupo funcional aldehído. El tratamiento del compuesto H-2 con formamida produce el compuesto H-3 sustituido con imidazolilo.

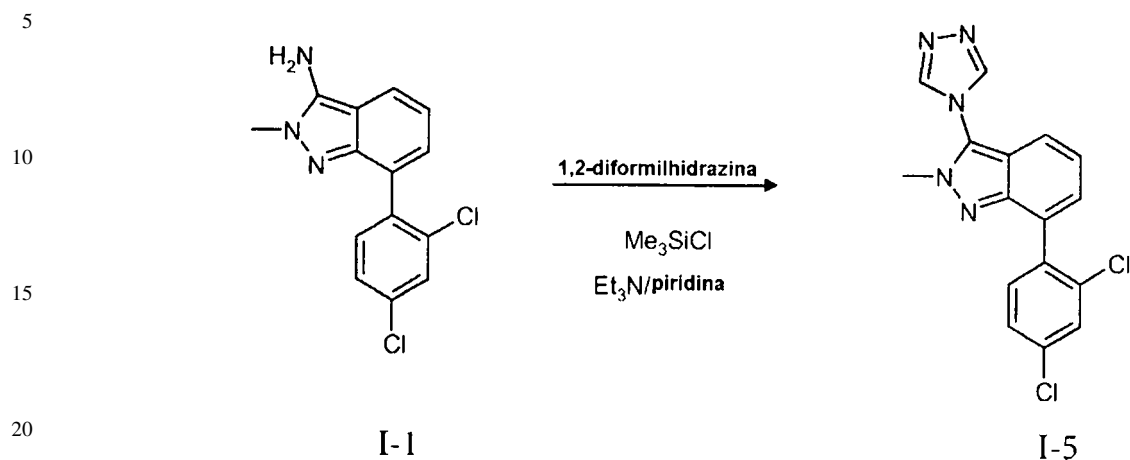
Otro método más para producir algunos de los compuestos de la presente invención es ilustrado en el esquema de reacción I siguiente.

30 Esquema de reacción I



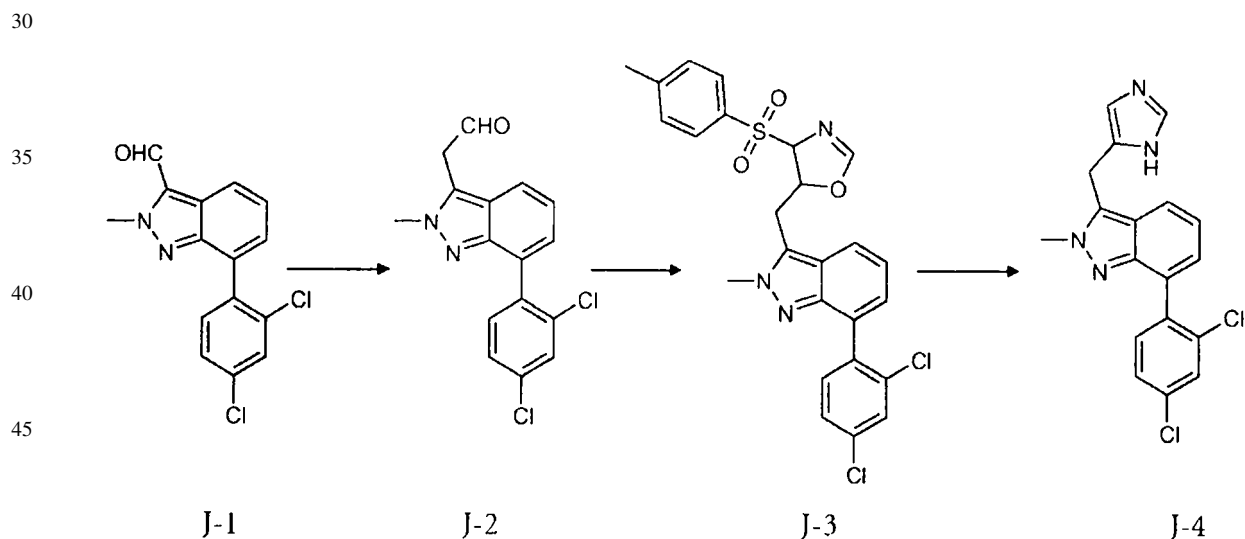
65 El tratamiento del compuesto I-1 con ortoformiato de trimetilo produce un compuesto imina I-2. La reacción del compuesto imina I-2 con el dimetilacetal del 2-aminoacetaldehído proporciona entonces el compuesto I-3 el cual es luego ciclizado utilizando tetracloruro de titanio para proporcionar el compuesto I-4.

Alternativamente, el tratamiento del compuesto I-1 con 1,2-diformilhidrazina en presencia de cloruro de trimetilsililo y una base, proporciona un compuesto I-5 sustituido con triazol, como se muestra a continuación.



25 Otro método más para producir algunos de los compuestos de la presente invención es ilustrado en el esquema de reacción J siguiente.

Esquema de reacción J

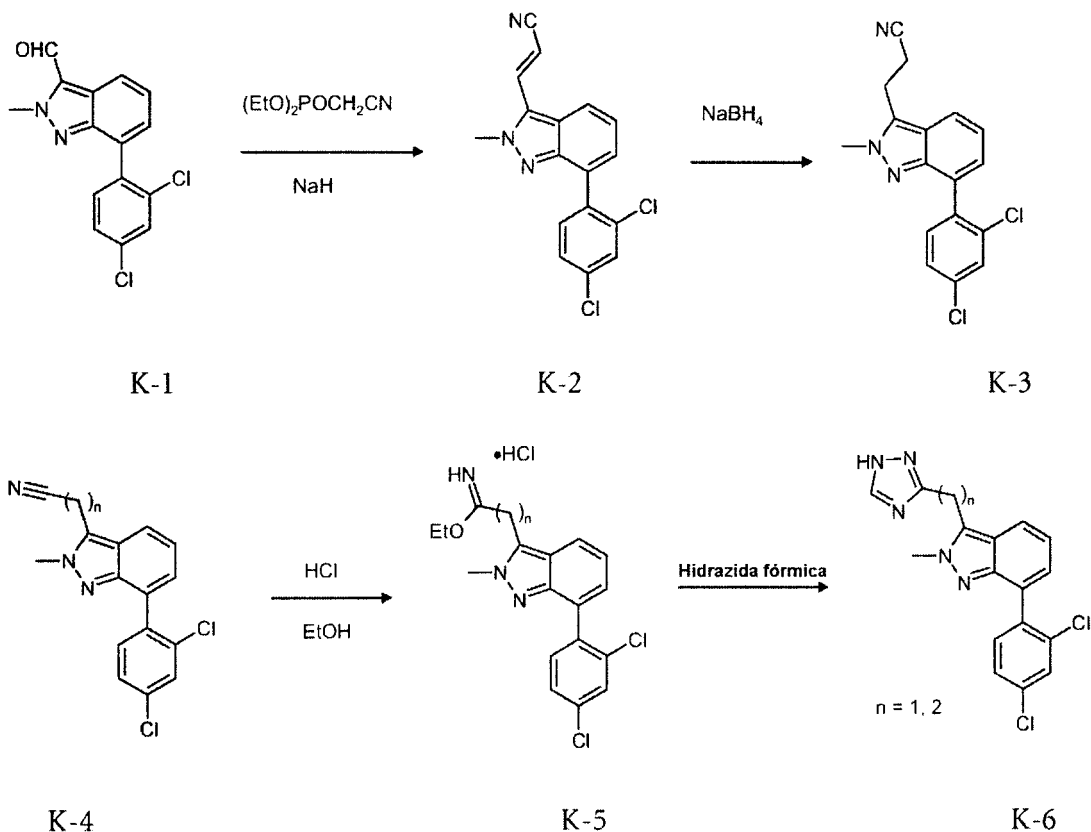


55 En el esquema de reacción J, el compuesto $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OCH}_3$ es primeramente tratado con butil-litio. El anión resultante es luego tratado con el compuesto aldehído J-1 para producir el compuesto aldehído homologado J-2. La reacción del aldehído J-2 con isocianuro de tosilmetilo proporciona entonces el compuesto J-3 sustituido con dihidrooxazolidinilo. El compuesto J-3 puede ser convertido a un compuesto J-4 sustituido con imidazolilo, mediante tratamiento con amoníaco en solvente isopropanol.

60 Otro método más para producir algunos de los compuestos de la presente invención es ilustrado en el esquema de reacción K siguiente.

ES 2 333 680 T3

Esquema de reacción K



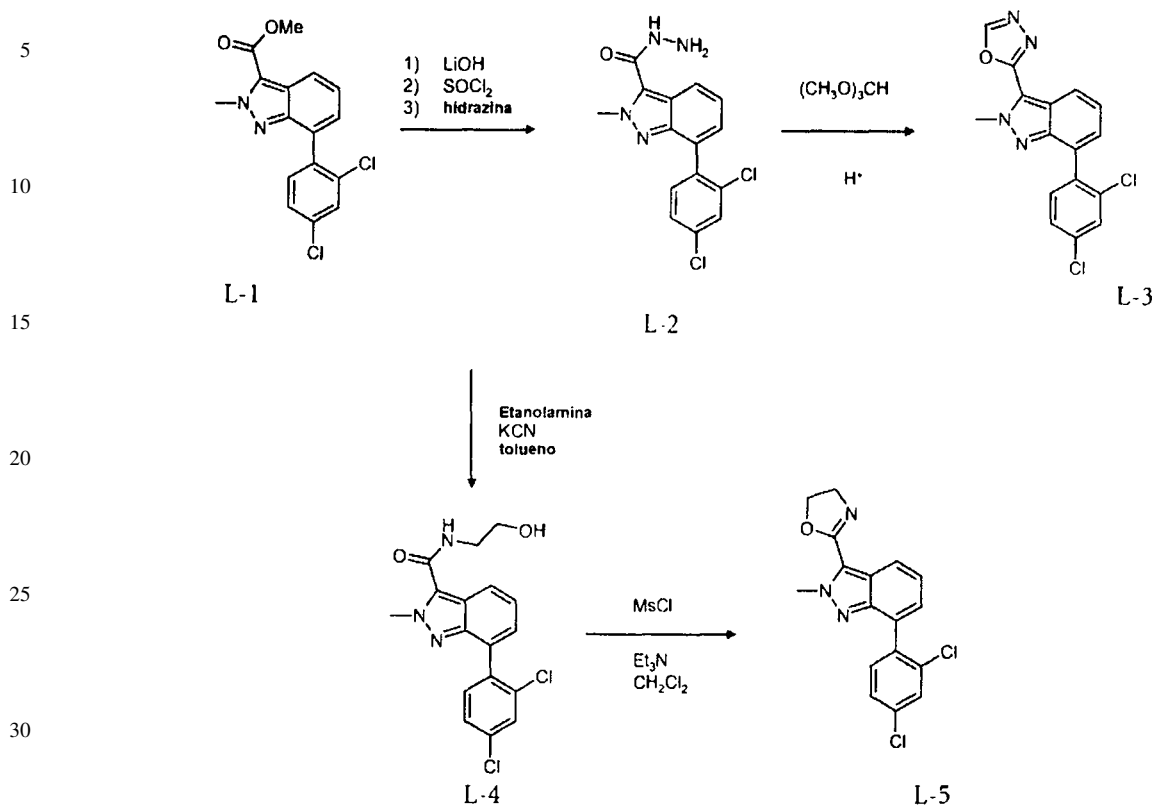
La desprotonación de $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ con una base, por ejemplo, hidruro de sodio, y la reacción del anión resultante con el compuesto aldehído K-1 (el mismo que A-1 en el esquema de reacción A) produce un compuesto de cianoacrilato compuesto K-2. La reducción del doble enlace, por ejemplo, con borohidruro de sodio, proporciona luego un compuesto ciano K-3. Si el compuesto ciano es enlazado a la porción núcleo del indazol por la porción metileno o etileno, éste puede ser convertido en una porción triazol siguiendo el método ilustrado en la segunda mitad del esquema de reacción K. De este modo, el tratamiento del compuesto ciano K-4 con ácido clorhídrico produce un compuesto de imina K-5. La porción imina es luego convertida a una porción triazol mediante tratamiento del compuesto K-5 con hidrazida fórmica.

Algunos de los compuestos sustituidos con dihidrooxazolilo u oxadiazolilo de la presente invención pueden ser producidos de acuerdo con el método ilustrado en el esquema de reacción L siguiente.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 333 680 T3

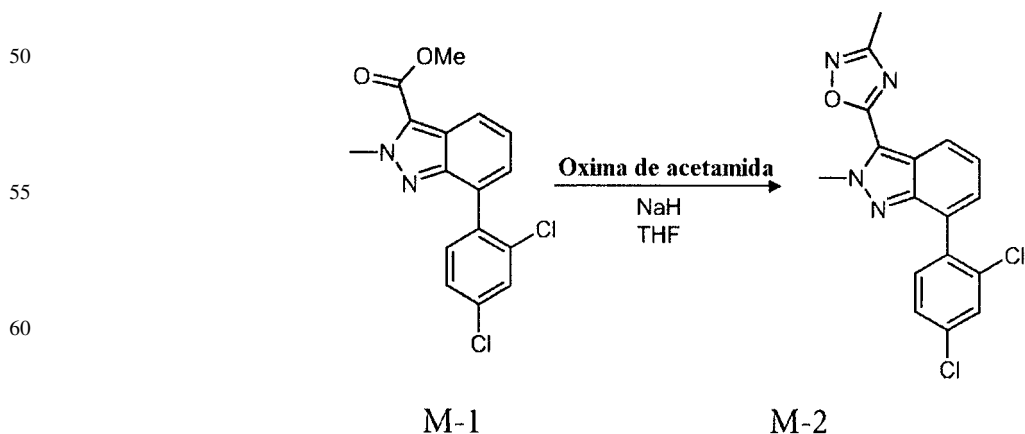
Esquema de reacción L



El compuesto éster L-1 puede ser convertido a un compuesto de hidrazida L-2 por conversión del éster a un haluro de acilo y la reacción del compuesto acilo activado con hidrazina. La reacción del compuesto hidrazida L-2 con ortoformiato de trimetilo proporciona entonces el compuesto [1,3,4]-oxadiazolilo L-3. Alternativamente, la reacción de transferencia de acilo del compuesto L-1 con etanolamina proporciona un compuesto L-4. La ciclización intramolecular de la amida L-4 proporciona entonces el compuesto 4,5-dihidrooxazol L-5. La reacción de ciclización intramolecular es típicamente llevada a cabo mediante tratamiento de la amida L-4 con cloruro de mesilo en presencia de una base, tal como trietilamina.

El esquema de reacción M siguiente ilustra un método para producir los compuestos indazol sustituidos con [1,3,4]-oxadiazolilo de la presente invención.

Esquema de reacción M

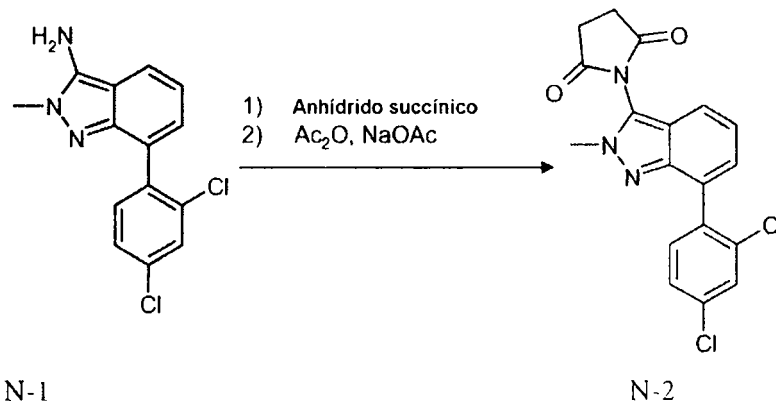


El tratamiento de la oxima de la acetamida con una base, tal como hidruro de sodio, seguido por la adición del compuesto éster M-1 produce la porción [1,3,4]-oxadiazolilo.

ES 2 333 680 T3

El esquema de reacción N siguiente muestra un método para sintetizar los compuestos sustituidos con 2,5-dioxo-pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-2,5-diona) de las fórmulas I, II y III.

Esquema de reacción N



La reacción de la porción amino con el anhídrido succínico, seguido por la ciclización intramolecular utilizando anhídrido acético, produce el indazol N-2 sustituido con 2,5-dioxopirrolidinilo.

Numerosas variaciones sobre los procedimientos de los esquemas de reacción A al N son posibles y serán fácilmente aparentes para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la porción 2,4-diclorofenilo en el sistema de anillo de indazol puede ser reemplazada por las otras porciones de arilo y heteroarilo. Mientras que los ésteres de metilo y etilo son a menudo mostrados en los esquemas de reacción anteriores, debe ser fácilmente aparente, no obstante, que otros ésteres, tales como los ésteres de propilo, isopropilo, butilo o de alquilo pueden ser utilizados en lugar de los mismos.

Los detalles específicos para producir los compuestos de la invención son descritos en la sección de ejemplos siguiente.

Utilidad

Los compuestos de esta invención son moduladores alostéricos positivos de un receptor GABA_A que modulan selectivamente el subtipo α_2 en presencia del subtipo α_1 , y como tales se espera que sean efectivos en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades relacionadas al estrés, trastornos del humor, tales como el tratamiento y/o la prevención de trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia del trastorno del pánico, fobias incluyendo fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés incluyendo estrés post-traumático y trastorno de estrés agudo, y trastorno de ansiedad generalizado o inducido por sustancias; depresión o trastornos bipolares tales como episodio simple o trastorno depresivo mayor recurrente, trastorno distímico, trastornos maniaco bipolar I y bipolar II; esquizofrenia; trastorno del aprendizaje y cognoscitivo tal como enfermedad de Alzheimer y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; y trastornos del sueño y trastornos de ritmo circadiano, por ejemplo en sujetos que sufren de efectos del viaje en avión o cambio de horario de trabajo; trastornos compulsivos o ataque tales como epilepsia y dolor.

Estos y otros usos terapéuticos son descritos por ejemplo, en Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima edición, McGraw-Hill, New York, 2001, Capítulo 19:447-483.

Administración y Composición Farmacéutica

La invención incluye las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual o mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados son típicamente 1-500 mg diariamente, preferentemente 1-100 mg diariamente, y lo más preferentemente 1-30 mg diariamente, dependiendo de numerosos factores tales como la severidad de la enfermedad que va a ser tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de administración, la indicación hacia la cual está dirigida la administración, y las preferencias y la experiencia del practicante médico involucrado. Una persona de experiencia ordinaria en la técnica del tratamiento de tales enfermedades, será capaz, sin

experimentación indebida, y confiando en el conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, en averiguar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sub-lingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutánea e intravenosa), o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es en general oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ser ajustado de acuerdo al grado de afectación.

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, portadores o diluyentes, puede adoptar la forma de una composición farmacéutica y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y la forma de dosis unitaria pueden estar comprendidas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosis unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo, commensurada con el intervalo de dosis diaria pretendido que va a ser empleado. Las composiciones farmacéuticas pueden ser empleadas como sólidos, como comprimidos o como cápsulas rellenas, semi-sólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elíxires o cápsulas rellenas para uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo del ingrediente activo, más ampliamente, aproximadamente 0.01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son en consecuencia formas de dosis unitarias representativas, adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados en una amplia gama de formas de dosis de administración oral. La composición farmacéutica y las formas de dosis pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como un componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser ya sea sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos comprimidos, píldoras, cápsulas, sacos, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservadores, agentes de desintegración de comprimidos, o un material de encapsulamiento. En los polvos, el portador en general es un sólido finamente dividido el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las comprimidos, el componente activo en general será mezclado con el portador que tiene la capacidad de aglutinación necesaria en proporciones adecuadas, y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y las comprimidos contienen preferentemente desde aproximadamente uno (1) hasta aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los portadores adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" está destinado a incluir la formulación del compuesto activo con el material de encapsulamiento como portador, proporcionando una cápsula en la cual el componente activo con o sin portadores, está rodeada por un portador, el cual está en asociación con éste. Similarmente, los sacos y pastillas son incluidos. Las comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sacos y pastillas pueden estar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen las preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elíxires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes del uso a preparaciones de forma líquida. Las emulsiones pueden ser preparadas en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsificantes, por ejemplo, como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las soluciones acuosas pueden ser preparadas mediante la disolución del componente activo en agua y agregando colorantes adecuados, saborizantes, solubilizadores y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden ser preparadas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua, con material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y pueden ser presentadas en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas rellenas, infusión de volumen pequeño o en recipientes de dosis múltiples con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos u acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de portadores aceitosos o no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos comprenden propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo) y pueden tener agentes de formulación tales como agentes conservadores o humectantes, emulsificantes o suspensores, agentes estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, que es obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de la solución para constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas, soluciones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden ser, por ejemplo, formulados con una base aceitosa o acuosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden

ES 2 333 680 T3

ser formuladas con una base acuosa o aceitosa, y contendrá también en general uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas en la boca incluyen pastillas que contienen agentes activos en una base saborizada, usualmente sucrosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y lavados bucales que comprenden ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao es primeramente fundida y el componente activo es dispersado homogéneamente por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vaciada en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y se solidifica.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para la administración vaginal. Los óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del ingrediente activo tales portadores, son bien conocidos en la técnica, por ser apropiados.

Los compuestos objetivo pueden ser formulados para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones son aplicadas directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverización. Las formulaciones pueden ser proporcionadas en una forma simple o de dosis múltiples. En el último caso de un gotero a una pipeta, esto puede ser logrado al administrar al paciente un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización o aspersión, esto puede ser logrado por ejemplo, por medio de una bomba de pulverización de atomización de dosis medida.

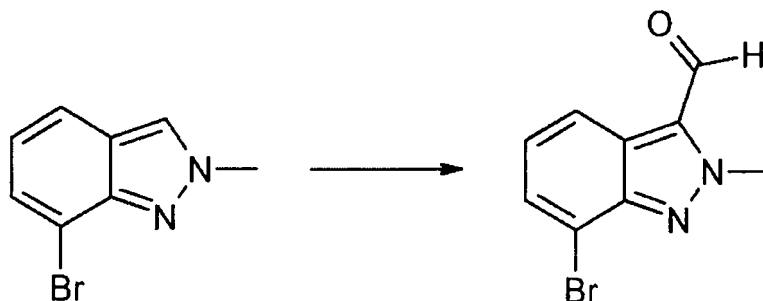
Los compuestos de la invención pueden ser formulados para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá en general un tamaño de partícula pequeño, en general, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Tal tamaño de partícula puede ser obtenido por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización. El ingrediente activo es proporcionado en un paquete presurizado con un propelente adecuado tal como clorofluorocarburo (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis del fármaco puede ser controlada por una válvula de medición. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser proporcionados en una forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvos de un compuesto en una base de polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede ser presentada en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos, por ejemplo de paquetes de gelatina o tipo blister de los cuales puede ser administrado el polvo por medio de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones pueden ser preparadas con recubrimientos entéricos adoptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en dispositivos de distribución de fármacos transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de distribución son ventajosos cuando la liberación sostenida del compuesto es necesaria, y cuando es crucial el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento. Los compuestos en los sistemas de distribución transdérmicos son frecuentemente acoplados a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés puede también ser combinado con un mejorador de la penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de distribución de liberación sostenida son insertados subcutáneamente dentro de la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble a lípidos, por ejemplo, caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

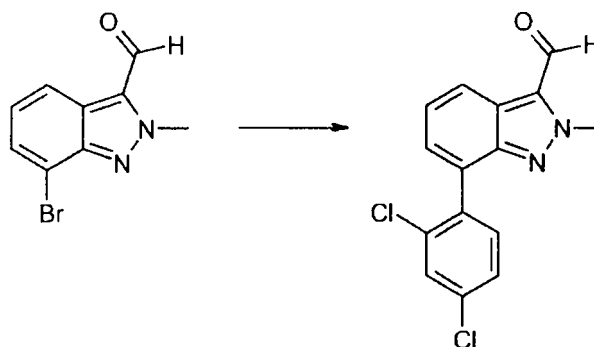
Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en forma de dosis unitaria. En tal forma, la preparación es subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos empaquetados, cápsulas y polvos en frascos o en ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, saco o pastilla misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma empaquetada.

Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención son descritas más adelante.

Los objetivos, ventajas y características novedosas adicionales de esta invención resultarán evidentes para aquellos expertos en la materia después del examen de los siguientes ejemplos de la misma, que no deben ser considerados, como limitantes.

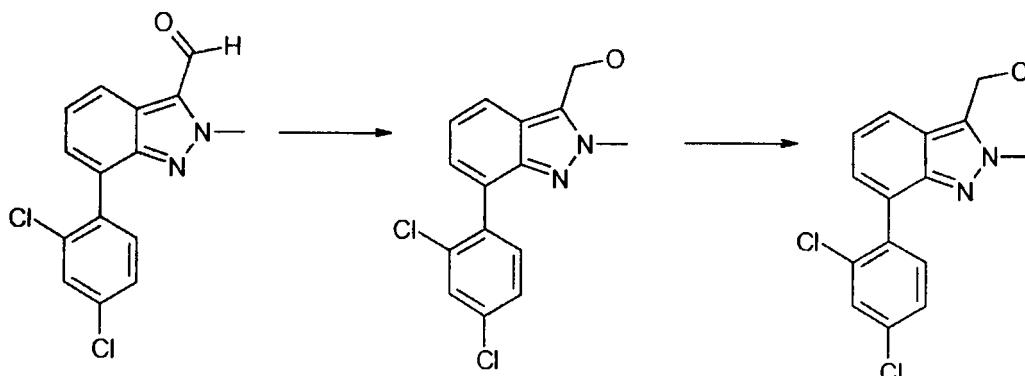
Ejemplos**Ejemplo 1 (Método A)****Síntesis del 7-Bromo-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído**

Una solución agitada de 7-bromo-2-metil-2H-indazol (8.1 g, 38 mmol) en THF anhidro (75 ml) se enfrió a -78°C y se agregó una solución 2 M de diisopropilamida de litio (por ejemplo, LDA) (34.5 ml, 1.8 eq). La reacción se agitó a -78°C , 25 minutos a 0°C , se enfrió nuevamente hasta -78°C , se agregó gota a gota dimetilformamida (por ejemplo, DMF) (9 ml) y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche. La reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso, los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó. El producto precipitado del acetato de etilo y el resto fue purificado sobre una columna de gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo para dar un total combinado de 6.52 g (71% de rendimiento).

Síntesis del 7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído

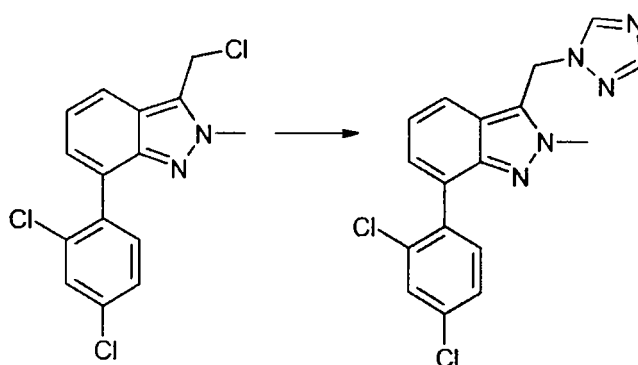
El éter dimetílico de etilenglicol (180 ml), 0.5 M Na_2CO_3 (165 ml), 7-bromo-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído (6.52 g, 27 mmol), ácido 2,4-diclorobencenborónico (6.77 g, 1.3 eq.), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (947 mg, 3% mol) se combinaron y se agitaron por 2.5 horas a 85°C . La mezcla de reacción se dejó enfriar y se dividió entre acetato de etilo y agua/salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó. El producto precipitado del acetato de etilo y el resto fue purificado sobre una columna de gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo para dar un total combinado de 7.87 g (95% de rendimiento).

Síntesis de 3-clorometil-7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol



A una suspensión del 7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído (1 g, 3.3 mmol) se agregó NaBH_4 (151 mg, 1.2 eq.) en porciones en un periodo de 3 minutos. La solución se agitó por 1 hora, se dividió entre HCl 1 M y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó. El material crudo se suspendió en 40 ml de cloroformo, se agregaron 1.2 g de SOCl_2 , y la reacción se agitó por 2 horas a 60°C . La reacción se dejó enfriar, el solvente se eliminó y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo para dar 701 mg (66% de rendimiento).

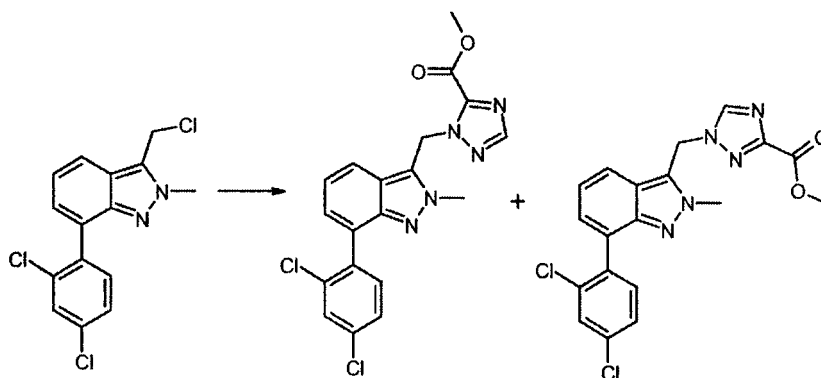
Síntesis del 7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-2H-indazol



A una solución de 1,2,4-triazol (92 mg, 1.1 eq.) en 5 ml de DMF anhidra se agregó hidruro de sodio (60 mg, dispersión al 60% en aceite mineral), se agitó por 10 minutos, y se agregó una solución de 3-clorometil-7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol (392 mg, 1.2 mmol) en 3 ml de DMF anhidra y la reacción se agitó por 1 hora a 80°C . La reacción se vació dentro de solución acuosa 3M de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó. El producto se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo para dar 361 mg (84% de rendimiento).

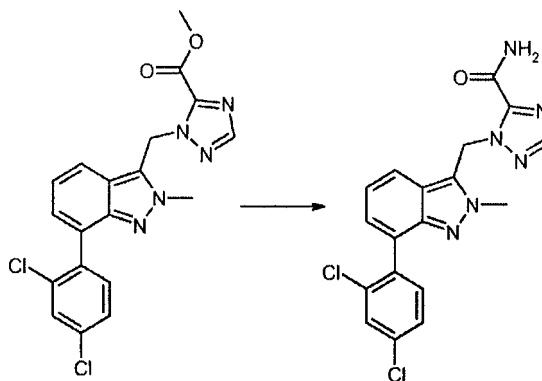
Ejemplo 2 (Método B)

Síntesis del éster metílico del ácido 2-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (I-4) y el éster metílico del ácido 1-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (I-3)



A una solución del 1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (54 mg, 1.15 eq.) en 3 ml de DMF anhidra se agregó hidruro de sodio (19 mg, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó por 10 minutos. Se agregó una solución de 3-clorometil-7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol (120 mg, 0.4 mmol) en 3 ml de DMF anhidra a la mezcla y la reacción se agitó por 45 minutos a 80°C. La mezcla de reacción se vació en cloruro de amonio 3M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó. Los productos fueron purificados sobre una columna de gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo para dar 59 mg de cada uno de los isómeros del título (79% de rendimiento).

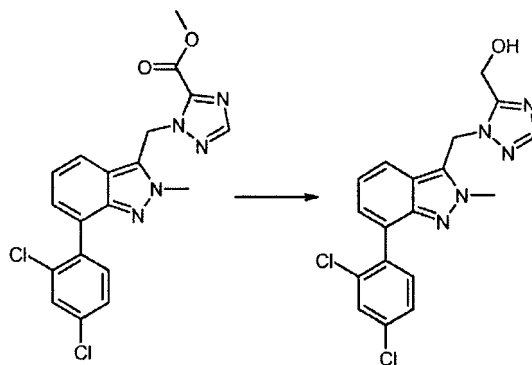
Síntesis de amida del ácido 2-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (I-1)



Una mezcla del éster metílico del ácido 2-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (87 mg, 0.2 mmol), NaCN (10 mg), y NH₃ 7M en 30 ml de metanol se combinaron en un matraz sellado y se agitaron toda la noche a 50°C. El solvente se eliminó y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno para dar 71 mg del producto (85% de rendimiento).

ES 2 333 680 T3

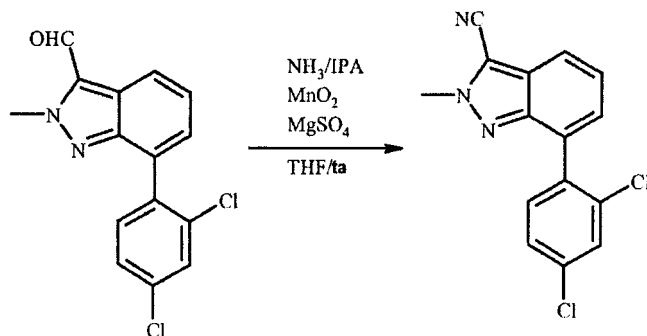
Síntesis del 2-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-2H-[1,2,4]triazol-3-il-metanol (I-57)



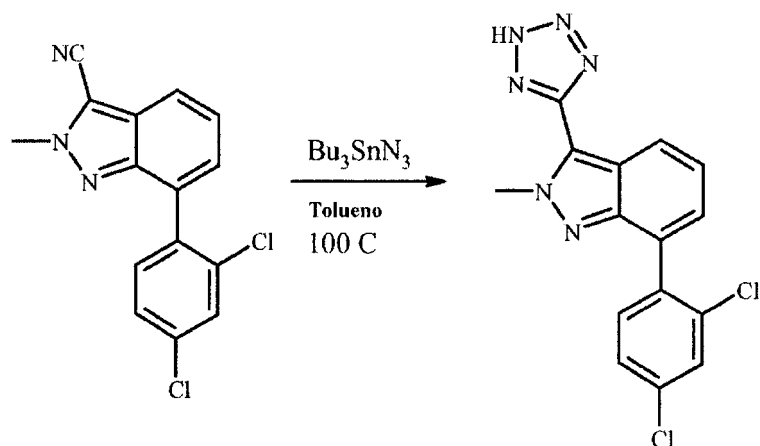
Una mezcla del éster metílico del ácido 2-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilmetil]-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (87 mg, 0.2 mmol), y 10 ml de LiBH_4 , se agitaron toda la noche en metanol (20 ml). La reacción se vació en agua y se extrajo con 10% de butanol en cloruro de metileno. El solvente se eliminó y el residuo purificado sobre una columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol para dar 41 mg del producto (51% de rendimiento).

Ejemplo 3 (Método C)

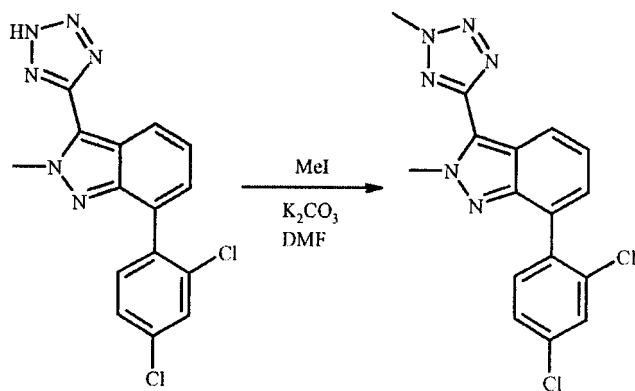
Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbonitrilo



A una solución de 7 ml de THF, en el compuesto del aldehído (548 mg, 1.79 mmol) se agregó NH_3/IPA (2 M, 3.6 ml, 7.2 mmol). Se agregaron luego MnO_2 (1.56 g, 17.94 mmol) y sulfato de magnesio (3.22 g, 26.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se diluyó con cloruro de metileno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con cloruro de metileno dos veces. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre SiO_2 , eluyendo con 10-18% de acetato de etilo en hexanos en 25 minutos para dar un producto sólido blanco (403 mg, 74%).

Síntesis de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)-2H-indazol (I-54)

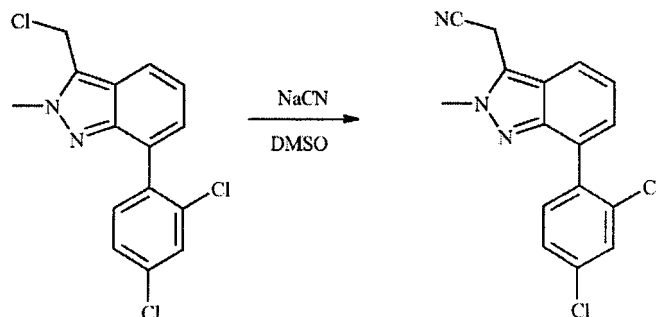
A una solución en 5 ml de tolueno del compuesto de nitrilo (403 mg, 1.33 mmol) se agregó Bu_3SnN_3 (0.55 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 100°C toda la noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre agua y cloroformo. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó sobre SiO_2 , eluyendo con 4% de metanol en cloruro de metileno conteniendo 0.5% de HOAc para dar el producto (250 mg, 54%).

Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2H-indazol (I-52)

A una solución en 2 ml de DMF de tetrazol (250 mg, 0.726 mmol) se agregó MeI (0.23 ml, 3.69 mmol) y K_2CO_3 (1.13 g, 8.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 días y se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó sobre SiO_2 , eluyendo con 10-18% de acetato de etilo en hexanos en 25 minutos para dar el producto (116 mg, 44%).

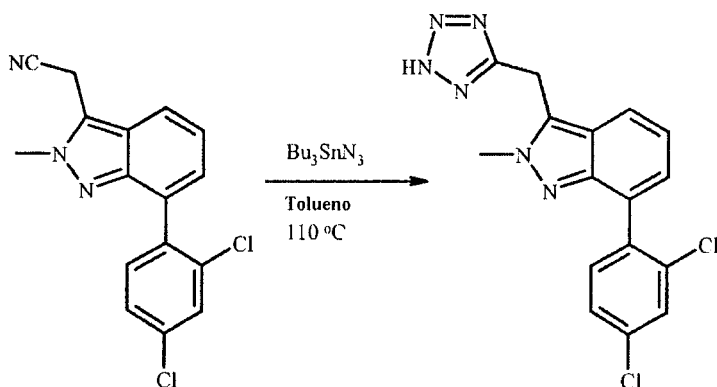
Ejemplo 4 (Método D)

Síntesis de [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acetonitrilo



A una solución de 50 ml de DMSO (50 ml) del cloruro (2.27 g, 7.0 mmol) se agregó NaCN (1.2 g, 24.5 mmol). La mezcla se agitó a 65°C por 1 hora y se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó sobre SiO₂, eluyendo con 35-50% de acetato de etilo en hexanos en 30 minutos para dar el producto (1.22 g, 55%).

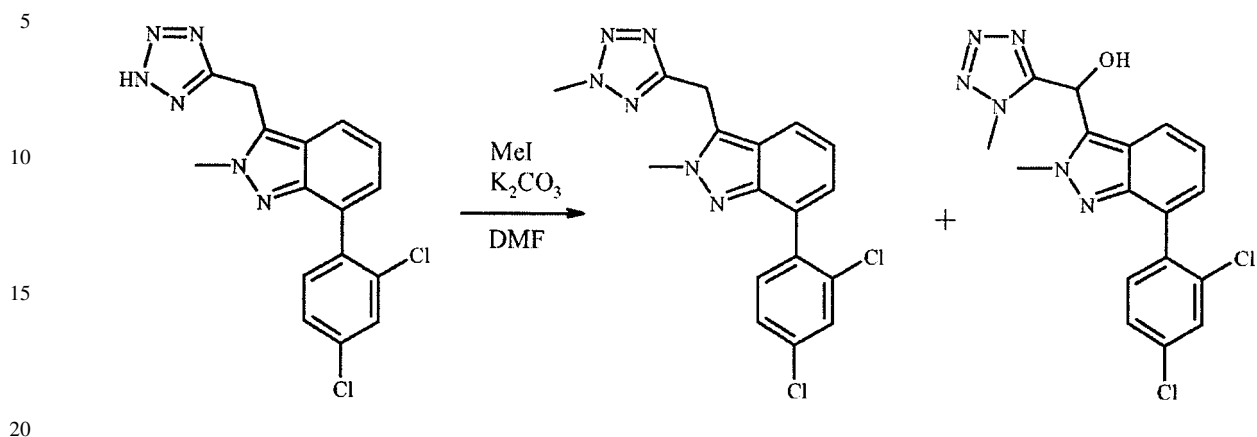
Síntesis de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-indazol (I-53)



A una solución de 20 ml de tolueno el nitrilo (1.22 g, 3.86 mmol) se agregó Bu₃SnN₃ (1.80 ml, 6.57 mmol). La mezcla se agitó a 110°C toda la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre agua y cloroformo, la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó sobre SiO₂, eluyendo con 10% de metanol en cloruro de metileno que contenía 0.5% de HOAc para dar el producto (1.25 g, 90%).

ES 2 333 680 T3

Síntesis de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-indazol (A, I-33) y [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol (B, I-32)

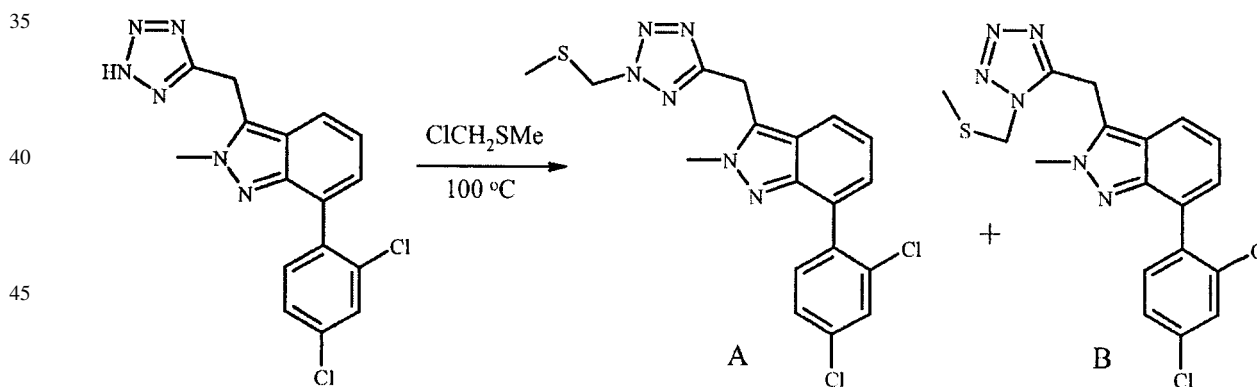


25

A una solución de 3 ml de DMF de tetrazol (154 mg, 0.430 mmol) se agregó MeI (0.20 ml, 3.20 mmol) y K_2CO_3 (0.66 g, 4.77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se solidificó. La trituración con 10% de acetato de etilo en hexanos y filtración produjeron un producto A (47 mg, 29%). El filtrado se purificó mediante TLC preparativa (espesor de 0.5 mm, 20 x 20 cm², 50% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto B (42 mg, 25%).

30

Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(2-metilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-indazol (A) y 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(1-metilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-indazol (B)

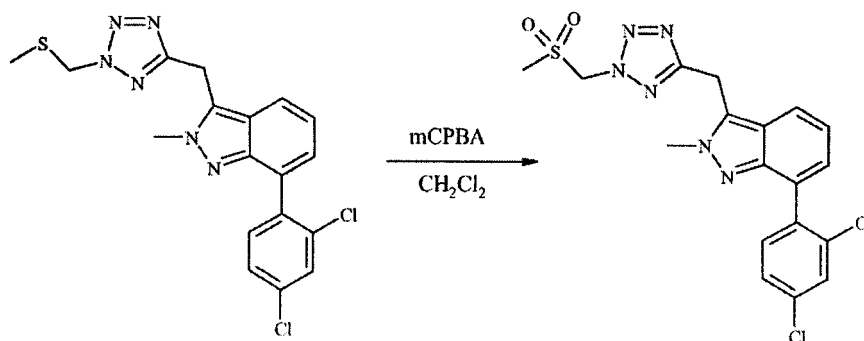


55

El tetrazol (349 mg, 0.97 mmol) en 3 ml de sulfuro de clorometilmetilo se agitó a 100°C por 2.5 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó sobre SiO_2 , eluyendo con 35-60% de acetato de etilo/hexanos para dar producto A (243 mg, 58%). El producto B estuvo en las otras fracciones que fueron retenidas y concentradas. Este residuo se purificó luego con TLC preparativa (espesor de 0.5 mm, 20x20 cm², 60% de acetato de etilo/hexanos) para dar producto B (46 mg, 11%).

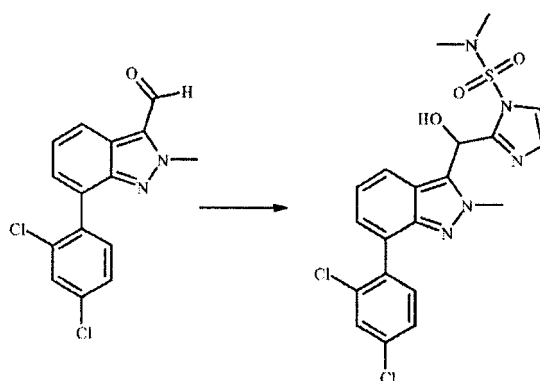
60

65

Síntesis de 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(2-metansulfonilmetil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-2-metil-2H-indazol (I-12)

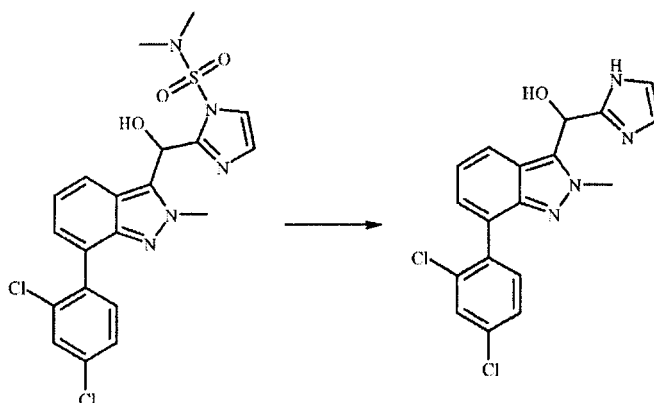
A una solución de 3 ml de cloruro de metileno del sulfuro (243 mg, 0.579 mmol) se agregó mCPBA (<77%, 365 mg, <2.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y se dividió entre acetato de etilo y una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó y el residuo se purificó sobre SiO₂, eluyendo con 50-60% de acetato de etilo/hexanos en 30 minutos para dar la sulfona (160 mg, 61%).

Ejemplo 5 (Método E)

Síntesis de dimetilamida del ácido del 2-{[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-hidroximetil}-imidazol-1-sulfónico (I-35)

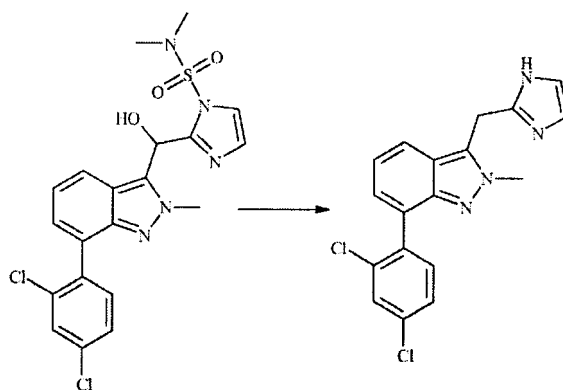
A una solución enfriada (-78°C) del 1-(dimetilsulfamoil)imidazol en 20 ml de THF anhidro se agregó BuLi 2M (0.6 ml, 1.2 eq.) y se agitó por 45 minutos. La solución se calentó a 0°C por 10 minutos, se enfrió a -78°C, y se agregó una solución de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído en 10 ml de THF anhidro a la mezcla de reacción que se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua/salmuera y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el solvente se eliminó. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar 400 mg del producto (82% de rendimiento).

Síntesis de [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(1H-imidazol-2-il)-metanol (I-28)



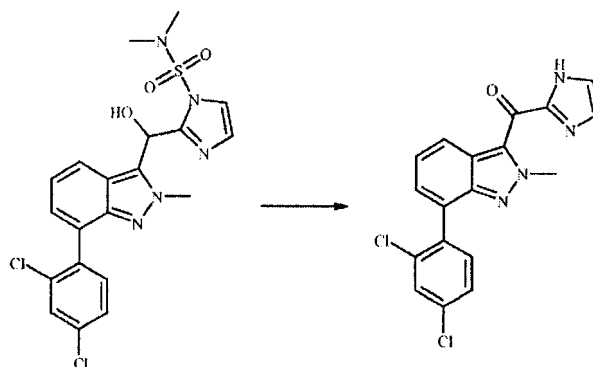
La dimetilamida del ácido 2-[[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-hidroximetil]-imidazol-1-sulfónico (191 mg, 0.4 mmol) se disolvió en 14 ml de etanol, 12 ml de agua, y 3 ml de H₂SO₄. Esta solución se agitó por 2.5 horas a 80°C, se vació en agua, se neutralizó parcialmente con NaHCO₃, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el solvente se eliminó, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol para dar 88 mg del producto (60% de rendimiento).

Síntesis de 7-(2,4-diclorofenil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2H-indazol (I-21)



La dimetilamida del ácido 2-[[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-hidroximetil]-imidazol-1-sulfónico (80 mg, 0.2 mmol) se disolvió en una cantidad menor de TFA y se agregaron una pocas gotas de trietilsilano. Esta mezcla fue calentada a 70°C y agitada toda la noche. La reacción fue alcalinizada con NaOH, extraída con acetato de etilo, y purificada con HPLC.

Síntesis de [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(1H-imidazol-2-il)-metanona (I-30)

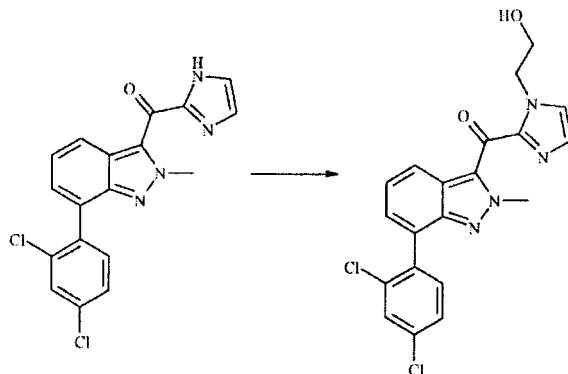


La dimetilamida del ácido de 2-[[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-hidroximetil]-imidazol-1-sulfónico (100 mg, 0.2 mmol) fue agregada a una solución de etanol (30 ml) y 20 ml de NaOH al 10%, y se calentó a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vació en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se

ES 2 333 680 T3

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el solvente se eliminó, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno para dar 57 mg del producto (74% de rendimiento).

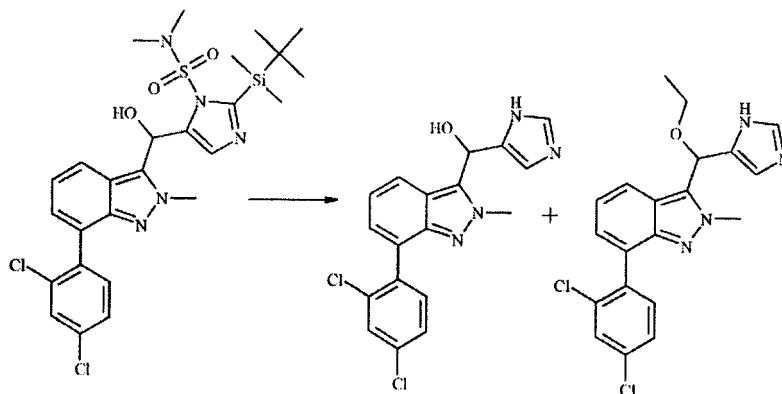
Síntesis de la [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-metanona (I-24)



El carbonato de etileno (800 mg, 9 mmol) se agitó y se calentó a 100°C, se agregó [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-[1H-imidazol-2-il]-metanona (80 mg, 0.2 mmol) y la reacción se agitó por 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se absorbió sobre gel de sílice y el producto eluyó para dar 59 mg (66% de rendimiento).

Ejemplo 6 (Método F)

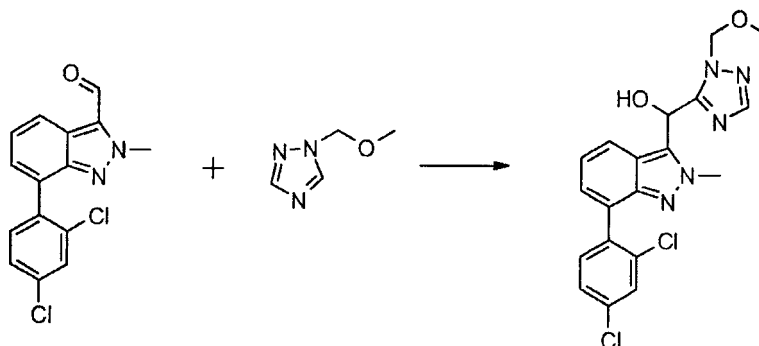
Síntesis del [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(3H-imidazol-4-il)-metanol (I 27) y del 7-(2,4-diclorofenil)-3-[etoxi-(3H-imidazol-4-il)-metil]-2-metil-2H-indazol (I-26)



La dimetilamida del ácido 2-(t-butildimetil-silanil)-5-[[7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-hidroximetil]-imidazol-1-sulfónico (287 mg, 0.5 mmol) se disolvió en una solución de 10 ml de etanol y 12 ml de HCl 3 M y se calentó a reflujo por 1 hora. La reacción se dejó enfriar, se neutralizó con hidróxido de amonio, se vació en agua, y los extractos orgánicos se extrajeron con cloruro de metileno. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol para proporcionar 35 mg del alcohol (19% de rendimiento) y 60 mg del éter etílico (31% de rendimiento).

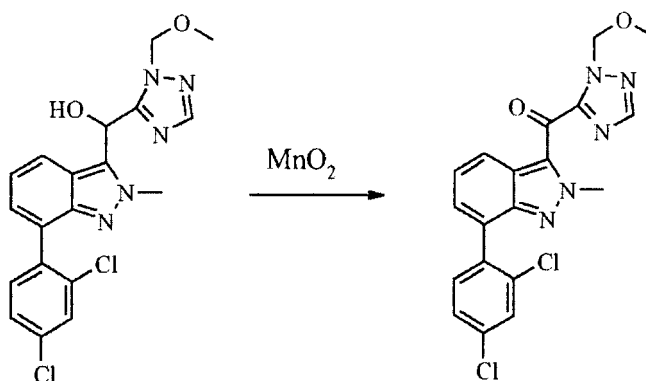
Ejemplo 7 (Método G)

Síntesis de [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol



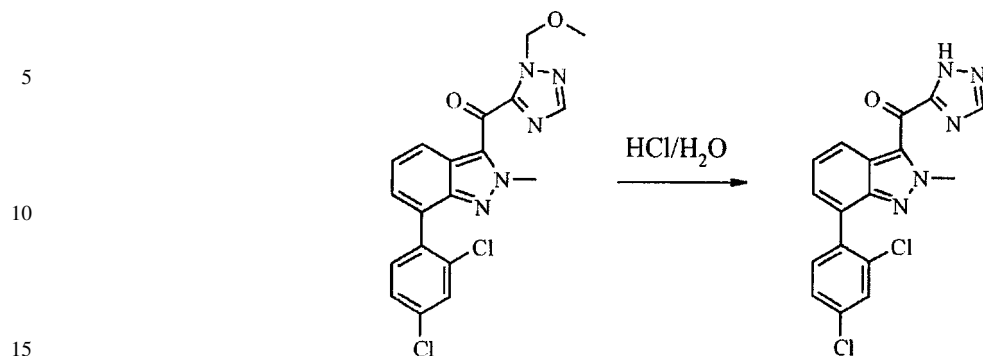
Una solución de 1-metoximetil-1,2,4-triazol (82 mg, 0.72 mmol) (preparado de acuerdo a E. Regel, Liebigs Ann. Chem., 1977, 159) en 17 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco-acetona y se agregaron 0.46 ml de n-butil-litio 1.6 M en hexano. La solución se agitó por 1.5 horas y luego se agregaron 0.34 ml de HMPA seguido por una solución de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído (150 mg, 0.49 mmol) en 2 ml de THF anhidro. La solución se agitó a -78°C por 1 hora y luego alcanzar la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vació en 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo, se combinó, se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó hasta sequedad dando 302 mg del residuo. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice utilizando acetona/diclorometano (1:4) proporcionó 62 mg (30% de rendimiento) del [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol como un aceite incoloro, $(\text{M}+\text{H})^{+} = 418$.

Síntesis de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanona (I-19)



Una solución de [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (62 mg, 0.15 mmol) en 4 ml de diclorometano se trató con dióxido de manganeso (65 mg, 0.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:4) para dar 49 mg (80% de rendimiento) de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanona como un sólido amarillo, $(\text{M}+\text{H})^{+} = 416$.

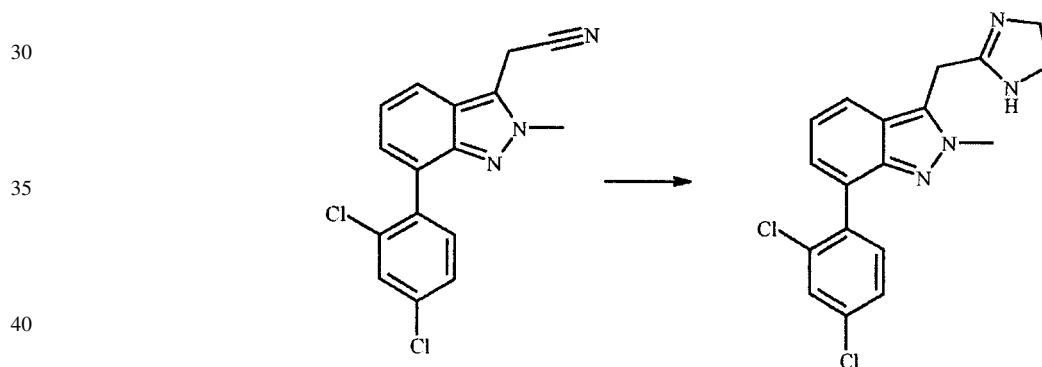
Síntesis de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanona (I-15)



Una mezcla de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanona (40 mg, 0.096 mmol), 2 ml de metanol, y 2 ml de ácido clorhídrico 6M se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con 25 ml de bicarbonato de sodio saturado, se filtró, se lavó con agua, y se secó. La purificación mediante columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) dio 22 mg de la [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanona como un sólido amarillo, p.f. 284-285°C.

Ejemplo 8 (Método H)

Síntesis del 7-(2,4-diclorofenil)-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2H-indazol (I-29)



El pentasulfuro de fósforo (16 mg, 3.5 mol %) y el [7-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acetonitrilo se combinaron en 5 ml de etilendiamina y se agitaron a 95°C por 4 horas. La reacción se enfrió, se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol para dar 291 mg del producto (81% de rendimiento).

Ejemplo 9 (Método I)

Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-2H-indazol (I-36)

Una mezcla de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído (120 mg, 0.393 mmol), isocianato de tosilmetilo (76.77 mg, 0.393 mmol) y carbonato de potasio (54.35 mg, 3.393 mmol) en 1.5 ml de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación proporcionó 134.0 mg (99%) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-oxazol-5-il-2H-indazol (I-51) como un sólido amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional.

7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-oxazol-5-il-2H-indazol (134.0 mg, 0.389 mmol) en 2.0 ml de formamida se calentó en un baño de aceite bajo una atmósfera de nitrógeno a 160°C toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el precipitado se filtró. El precipitado se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (0 a 80% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó un sólido impuro.

El sólido se disolvió en 1 ml de THF caliente y se trató con una solución de HCl 1 M en solución etérea. El precipitado resultante se filtró y se purificó adicionalmente a través de síntesis paralela para proporcionar 7.49 mg del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-2H-indazol.

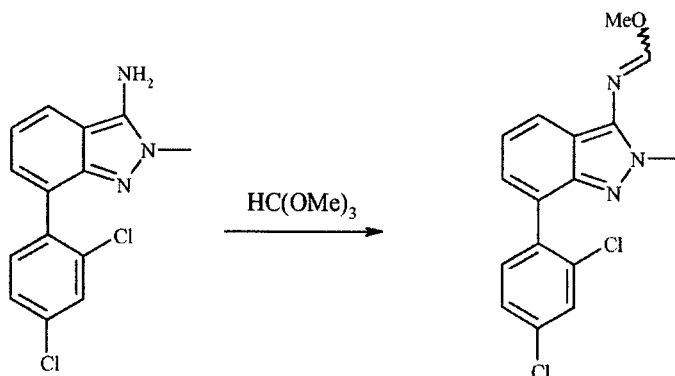
Ejemplo 10 (Método J)

Síntesis de 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-2H-indazol (1-45)

A una solución de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído (80.0 mg, 0.262 mmol) en 2.0 ml de amoníaco 7.0 M en solución metanólica se agregó glioxal (40% en agua, 57.0 μ l, 0.393 mmol) gota a gota. La suspensión amarilla se agitó a temperatura ambiente por 6 días. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua, luego se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (0 a 60% de acetato de etilo/heptano) proporcionó 8.0 mg de un aceite café, el cual estuvo ligeramente impuro. El aceite fue adicionalmente purificado a través de síntesis paralela para proporcionar 4.9 mg (5.45%) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-2H-indazol.

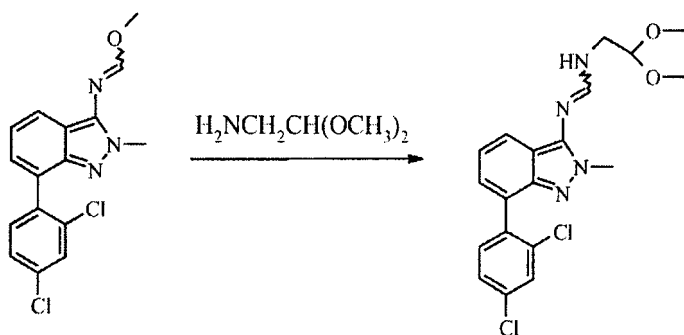
Ejemplo 11 (Método K)

Síntesis del éster metílico del ácido N-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-formimídico

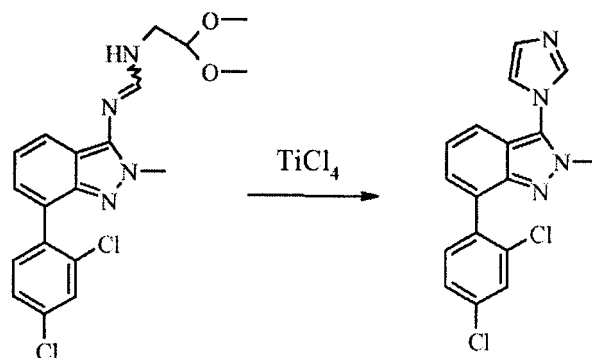


Una mezcla de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilamina (75 mg, 0.26 mmol), 5 ml de tolueno, y 90 microlitros de ortoformiato de trimetilo se calentó a 100°C por 5 horas. El solvente fue evaporado dejando 95 mg del éster metílico del ácido N-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-formimídico crudo, (M+H)⁺ = 334.

Síntesis de la N-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-N'-(2,2-dimetoxi-etil)-formamidina

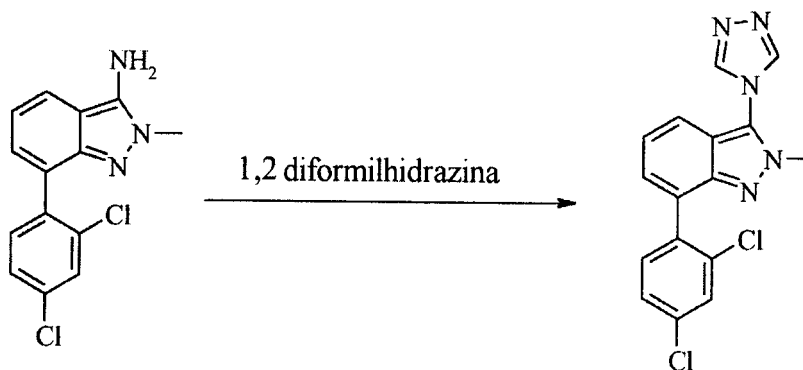


Una mezcla del éster metílico del ácido del N-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-formimídico (85 mg, 0.25 mmol) disuelto en 8 ml de metanol y 0.19 ml (1.74 mmol) del dimetilacetal del 2-aminoacetaldehído se calentó a 85°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 horas. El solvente se evaporó dando 125 mg de la N-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-N'-(2,2-dimetoxi-etil)-formamidina cruda, (M+H)⁺ = 407.

Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-imidazol-1-il-2-metil-2H-indazol

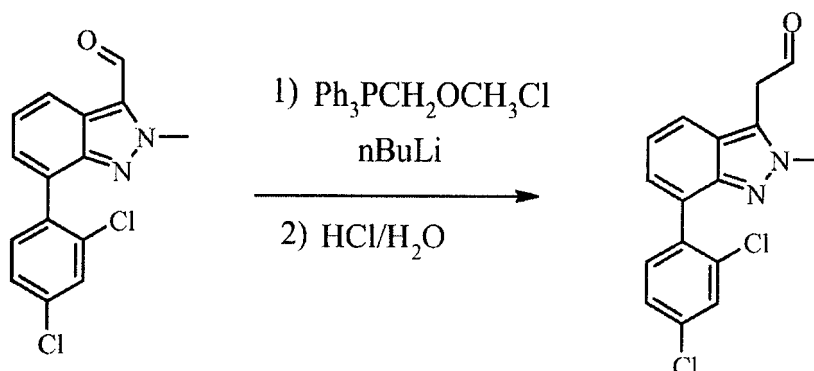
A una solución de N-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-N'-(2,2-dimetoxi-etil)-formamidina (100 mg, 0.25 mmol) en 2 ml de dimetoxietano se agregaron 0.34 ml (0.34 mmol) de tetracloruro de titanio 1 M en diclorometano y la mezcla café se calentó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml of agua, se alcalinizó con hidróxido de sodio 2.5 M, se extrajo 3 veces con 30 ml de diclorometano, se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:97) dando 53 mg (57% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-imidazol-1-il-2-metil-2H-indazol, p.f. 63-89°C.

Ejemplo 12 (Método L)

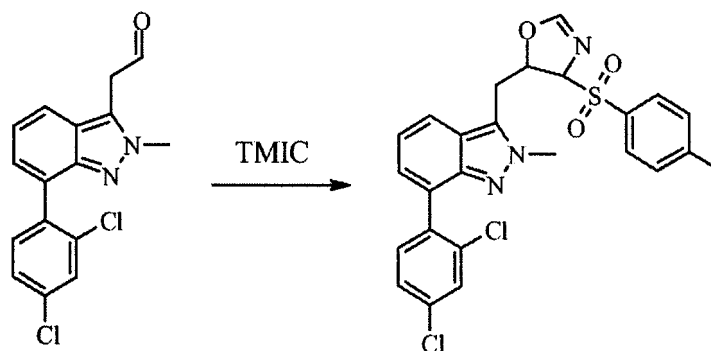
Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[1,2,4]triazol-4-il-2H-indazol (I-23)

Una mezcla de la 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-ilamina (75 mg, 0.26 mmol) en 2 ml de piridina anhidra se trató con 1,2-diformilhidrazina (68 mg, 0.77 mmol), 0.49 ml (3.9 mmol) de cloro-trimetilsilano, y luego 0.25 ml (1.8 mmol) de trietilamina. La mezcla se irradió en el reactor de microondas por 30 minutos a 150°C. El solvente se evaporó, el residuo se trató con 30 ml de agua, se extrajo 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetona/diclorometano (1:4) dando 50 mg (56% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[1,2,4]triazol-4-il-2H-indazol, p.f. 118-121°C.

Ejemplo 13 (Método M)

Síntesis del [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acetaldehído

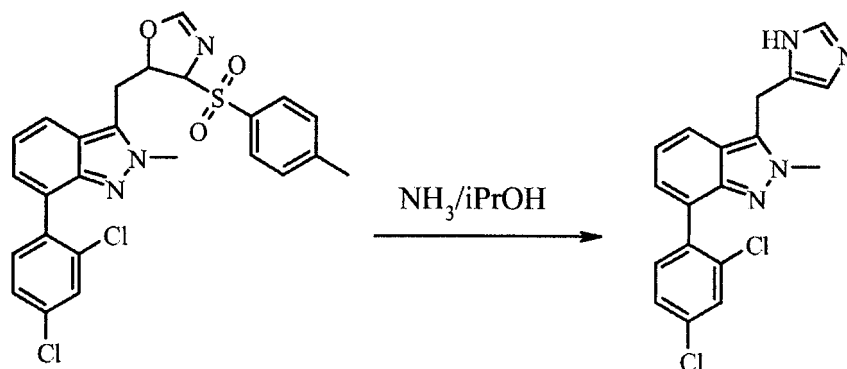
Una suspensión del cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (494 mg, 1.44 mmol) en 10 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78°C y se trató con 0.98 ml (1.57 mmol) de n-butil-litio 1.6 M en hexano y la solución café se agitó por 10 minutos. Se agregó una solución de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído (0.40 g, 1.31 mmol) en 4 ml de THF anhidro, y la solución café claro resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche. Después de 14 horas, la mezcla se vació en 60 ml de cloruro de amonio saturado y se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano (1:4) dando 203 mg (46% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(2-metoxivinil)-2-metil-2H-indazol como un aceite amarillo, $(\text{M} + \text{H})^+ = 333$. Una solución de ese intermediario (200 mg, 0.60 mmol) disuelto en 4 ml de THF se trató con 0.5 ml (1.0 mmol) del ácido clorhídrico 2 M bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a 80°C por 14 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se diluyó con 10 g de hielo, con 30 ml de bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con 2 porciones de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para dar 190 mg del [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acetaldehído crudo como un aceite amarillo, $(\text{M} + \text{H})^+ = 319$.

Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[4-(toluen-4-sulfonyl)-4,5-dihidro-oxazol-5-ilmetil]-2H-indazol

A una solución del [7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acetaldehído (180 mg, 0.56 mmol) en 4 ml de etanol se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregaron 110 mg (0.56 mmol) de isocianuro de tosilmetilo y 3 mg de cianuro de sodio. La mezcla amarilla heterogénea se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trató con 10 g de hielo y 40 ml de bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con 2 porciones de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:3) dando 87 mg (30% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[4-(tolueno-4-sulfonyl)-4,5-dihidro-oxazol-5-ilmetil]-2H-indazol como un sólido de color tostado, $(\text{M} + \text{H})^+ = 514$.

ES 2 333 680 T3

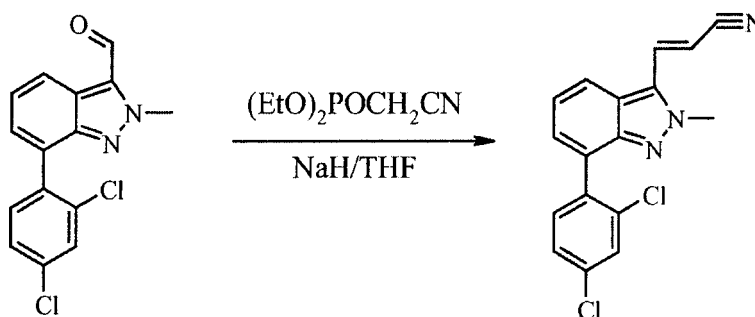
Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-2H-indazol (I-25)



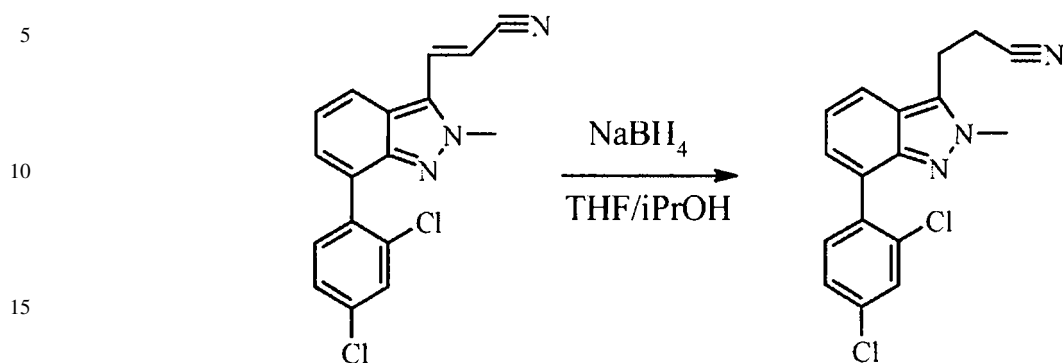
En un tubo de pared gruesa de 15 ml se colocó 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-ilmetil]-2H-indazol (77 mg, 0.15 mmol) disuelto en 5 ml de amoníaco 2 M en isopropanol, enfriado en un baño de hielo y se burbujó dentro el gas amoníaco hasta que se saturó. El tubo se selló y se calentó a 100°C por 6 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo metanol/diclorometano (5:95) dando 6 mg (10% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-2H-indazol como un sólido oscuro, $(M + H)^+ = 357$.

Ejemplo 14 (Método N)

Síntesis del 3-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acrilonitrilo

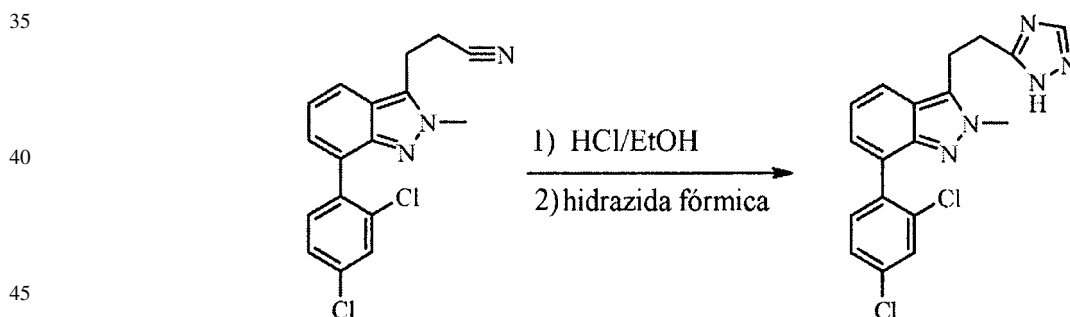


El hidruro de sodio (126 mg de 60% en aceite mineral, 3.15 mmol) se lavó con hexano y se suspendió en 20 ml de THF anhidro. La suspensión se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión se agregó gota a gota 0.51 ml (0.557 g, 3.15 mmol) de dietil(cianometil)fosfonato. El baño de hielo se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, después de lo cual se agregaron 800 mg (2.62 mmol) de 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carbaldehído en 20 ml de THF anhidro, y la mezcla resultante se agitó por 14 horas. La mezcla de reacción se vació en 50 ml de cloruro de amonio saturado, se diluyó con 100 ml de agua, y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo y con 75 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para proporcionar 866 mg (90% de rendimiento) del 3-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acrilonitrilo como un sólido amarillo, p.f. 258-259°C (acetato de etilo).

Síntesis del 3-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propionitrilo

20 Una suspensión de 100 mg (0.305 mmol) de 3-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-acrilonitrilo en 4 ml de THF y 4 ml de isopropanol se trató con 46 mg (1.22 mmol) de borohidruro de sodio, y la suspensión resultante se calentó a 100°C por 4 horas. El solvente se eliminó. El residuo se diluyó con 50 ml de agua y el pH se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo y 25 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano (3:7) para proporcionar 40 mg (40% de rendimiento) del 3-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propionitrilo como un sólido blanco, p.f. 192-193°C.

Ejemplo 15 (Método O)

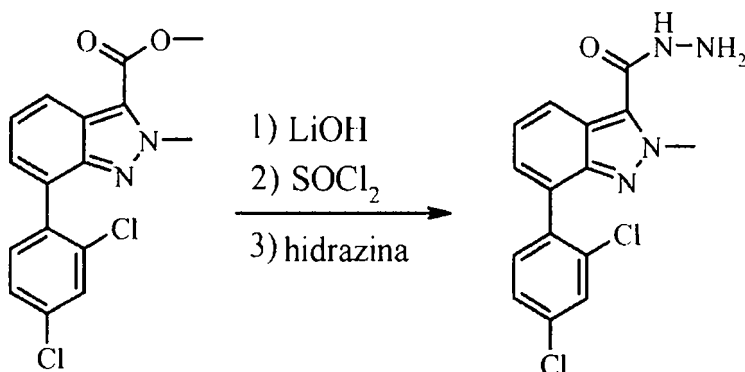
Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-2H-indazol (I-34)

50 Una solución de 200 mg (0.605 mmol) del 3-[7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-il]-propionitrilo en 6 ml de diclorometano y 74 microlitros (58 mg, 1.26 mmol) de etanol absoluto se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se burbujó gas cloruro de hidrógeno por aproximadamente 5 minutos o hasta que la solución se saturó. El matraz fue herméticamente tapado y almacenado a 5°C por 4 días. Los cristales fueron rápidamente filtrados y brevemente secados dejando 240 mg de la sal de imidato de etilo.

55 Una mezcla de 36 mg (0.6 mmol) de hidrazida fórmica en 4 ml de piridina anhidra se trató con 0.2 g de tamices moleculares en polvo de 4 Å y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Esta mezcla se transfirió a un matraz que contenía 240 mg (0.6 mmol) de la sal de imidato anteriormente mencionada y la mezcla heterogénea se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente por 14 horas y luego se calentó a 90°C por 16 hrs. El solvente se evaporó y el residuo se trató con 40 ml de acetato de etilo y 25 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se filtró para eliminar los tamices moleculares. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con metanol/diclorometano (5:95) para proporcionar 69 mg (30% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-2H-indazol como un sólido blanco, p.f. 92-116°C.

65

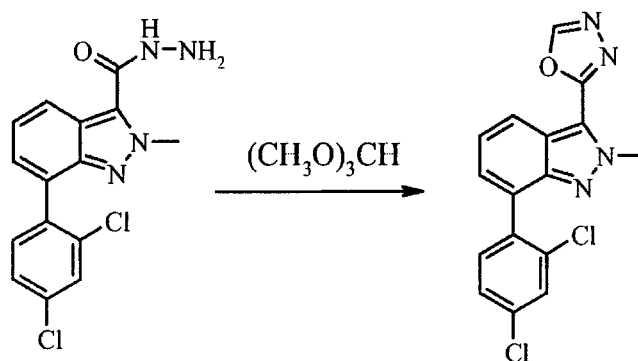
Ejemplo 16 (Método P)

Síntesis de hidrazida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de 85 mg (0.25 mmol) del éster metílico del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico en 3 ml de metanol y 16 mg (0.38 mmol) de hidróxido de litio monohidratado en 1 ml de agua, se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se acidificó para precipitar el producto. La mezcla se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar 77 mg (90% de rendimiento) del producto ácido, (M + H)⁺ = 321.

El ácido (75 mg, 0.23 mmol) fue suspendido en 3 ml de cloroformo, se agregaron 0.050 ml (83 mg, 0.70 mmol) de cloruro de tionilo, una gota de DMF, y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 70°C por 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se convirtió en azeótropo posteriormente con tolueno y se secó a vacío para obtener 79 mg del producto cloruro de ácido.

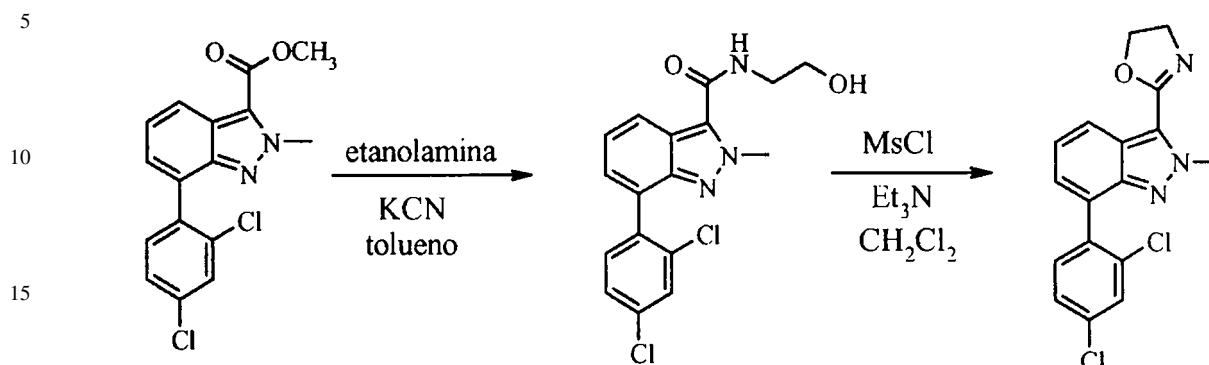
A una solución a 0°C del cloruro de ácido (75 mg, 0.23 mmol) en 3 ml de diclorometano se agregó 0.098 ml (0.7 mmol) de trietilamina y 0.037 ml (37 mg, 1.2 mmol) de hidrazina anhidra. El baño de hielo fue retirado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 horas y se diluyó con 40 ml de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 40 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando metanol/diclorometano (5:95) para dar 61 mg (78% de rendimiento) de la hidrazida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico como un sólido blanco, (M + H)⁺ = 335.

Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-2H-indazol (I-39)

Una mezcla de 84 mg (0.25 mmol) de hidrazida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico, 1 ml (0.97 g, 9.1 mmol) de ortoformiato de trimetilo, y 48 mg (0.25 mmol) de p-toluensulfónico mono-hidratado, se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 115°C por 10 hrs. El solvente se evaporó, el residuo se recogió en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con 30 ml de bicarbonato de sodio saturado y 30 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano (5:95) para producir 34 mg (39% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-2H-indazol como un sólido blanco, p.f. 199-201°C.

Ejemplo 17 (Método Q)

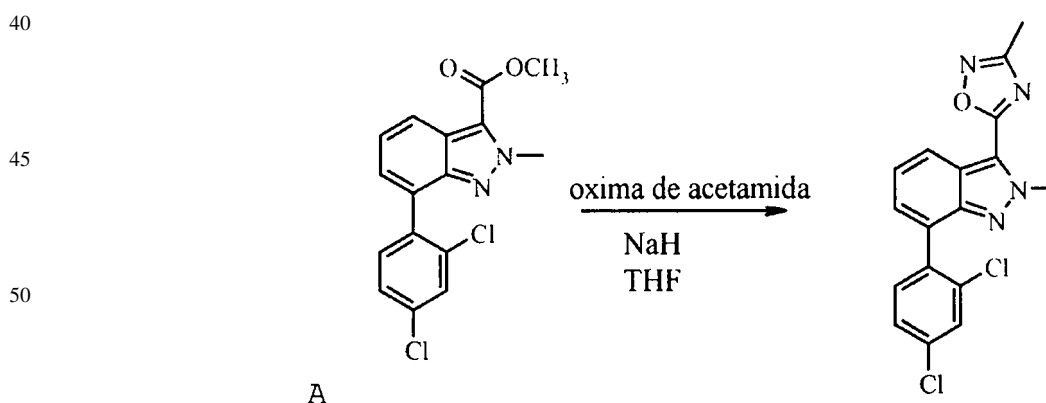
Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-metil-2H-indazol (I-48)



20 Una solución de 150 mg (0.448 mmol) del éster metílico del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico en 3 ml de tolueno se trató con 6 mg de cianuro de potasio y 35 microlitros (36 mg, 0.58 mmol) de etanolamina. La mezcla se calentó a 130°C por 90 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se trató con 40 ml de agua, se mezcló perfectamente, se filtró y se secó a vacío para dar 161 mg de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico como un sólido blanco, p.f. 188-190°C. Este intermediario (140 mg, 0.38 mmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano y 0.54 ml (388 mg, 3.84 mmol) de trietilamina, se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo, se trató con 37 microlitros (55 mg, 0.48 mmol) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente toda la noche. Después de 14 horas, la mezcla se calentó a 60°C por 16 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con 30 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó y se extrajo con 2 porciones de 30 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:4) para proporcionar 59 mg (39% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-metil-2H-indazol como un sólido blanco, p.f. 162-167 °C.

Ejemplo 18 (Método R)

Síntesis del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-2H-indazol (I-50)



55 A una mezcla de 14 mg (0.36 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral, 27 mg (0.36 mmol) de oxima de acetamida, y 100 mg de tamices moleculares en polvo de 4Å, y se agregaron 4 ml de THF anhidro. La mezcla se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 60°C por 1 hora. A la mezcla resultante se agregó luego una solución de 100 mg (0.30 mmol) del éster metílico del ácido 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico en 2 ml de THF anhidro. La mezcla resultante se calentó luego a reflujo a 85°C por 3 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se filtraron, y el sólido se lavó con 30 ml de acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:9) para dar 74 mg (69% de rendimiento) del 7-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2H-indazol como un sólido blanco, p.f. 178-178.5°C.

ES 2 333 680 T3

Ejemplo 19

Las preparaciones farmacéuticas para la administración por diversas vías son formuladas como se muestra en las siguientes tablas. “Ingrediente activo” o “compuesto activo” como se utiliza en las tablas, significa uno o más de los Compuestos de la Fórmula I.

Composición para la Administración Oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20.0%
Lactosa	79.5%
Estearato de magnesio	0.5%

Los ingredientes son mezclados e introducidos en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada uno; una cápsula podría aproximarse a una dosis diaria total.

Composición para la Administración Oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20.0%
Estearato de magnesio	0.5%
Croscarmelosa de sodio	2.0%
Lactosa	76.5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1.0%

Los ingredientes son combinados y granulados utilizando un solvente tal como metanol. La formulación es luego secada y formada en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg del compuesto activo) con una máquina formadora de comprimidos apropiada.

ES 2 333 680 T3

Composición para la Administración Oral

5	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Compuesto activo	1.0 g
10	Ácido fumárico	0.5 g
	Cloruro de sodio	2.0 g
15	Metilparabeno	0.15 g
	Propilparabeno	0.05 g
20	Azúcar granulada	25.5 g
	Sorbitol (solución al 70%)	12.85 g
25	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
	Saborizante	0.035 ml
30	Colorante	0.5 mg
35	Agua destilada	c.s.hasta 100 ml

Los ingredientes son mezclados para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación Parenteral

45	Ingrediente	% p/p
	Ingrediente activo	0.25 g
50	Cloruro de sodio	css para hacerla isotónica
55	Agua para inyección	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción de agua para inyección. Se agrega luego una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para hacer isotónica a la solución. La solución se completa hasta el peso con el resto del agua para inyección, filtrada a través de un filtro de membrana de 0.2 micrómetros y envasada bajo condiciones estériles.

ES 2 333 680 T3

Formulación para Supositorio

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1.0%
Polietilenglicol 1000	74.5%
Polietilenglicol 4000	24.5%

Los ingredientes son fundidos conjuntamente y mezclados en un baño de vapor, y vaciados en moldes que contienen 2.5 g de peso total.

Formulación Tópica

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabeno	0.15
Propilparabeno	0.05
BHA (hidroxianisol butilado)	0.01
Agua	c.s.hasta 100

Todos los ingredientes, excepto el agua, son combinados y calentados a aproximadamente 60°C con agitación. Se agrega luego una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C con agitación vigorosa para emulsificar los ingredientes, y luego se agrega cantidad suficiente de agua hasta aproximadamente 100 g.

Formulaciones de Pulverización Nasal

Varias suspensiones acuosas que contienen de aproximadamente 0.025-0.5 por ciento del compuesto activo son preparadas con formulaciones de pulverización nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, y similares. El ácido clorhídrico puede ser agregado para ajustar el pH. Las formulaciones de pulverización nasal pueden ser distribuidas por medio de una bomba dosificadora de pulverización nasal que distribuye aproximadamente 50-100 microlitros de la formulación por accionamiento. Un esquema de dosificación típica es de 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 20

Ensayo de enlace de 35S-TBPS

5 El ensayo de enlace está basado en el ensayo reportado por K. Gee *et al*, Eur. J. Pharmacol 1987, 136, 419-423.

Preparación del homogeneizado: Preparaciones membranales de las células HEK293 que contienen las construcciones GABA_A $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ o GABA_A $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ fueron realizadas de acuerdo a un procedimiento modificado previamente descrito por Gee *et al*. (*supra*). Las células HEK 293 enteras en amortiguador D-PBS (libres de calcio/magnesio)
10 ajustado a pH 7.4 se centrifugaron a 7,280 x g por 20 minutos. Después de desechar el sobrenadante, la pella se resuspendió en amortiguador y se centrifugó a 1,820 x g por 10 minutos. Luego el sobrenadante se desechó y la pella se resuspendió en un amortiguador de preparación enfriado con hielo (Tris HCl 50 mM, pH 7.4, 4°C y KCl 150 mM), se homogeneizó por 30 segundos utilizando un Brinkmann Polytron PT3000 (ajuste 6) y se centrifugó a 48,000 x g por 30 minutos a 4°C. El procedimiento de centrifugación y homogeneización fue repetido dos veces más para un total de
15 3 veces antes de resuspender las membranas a una concentración final de proteína de 0.5 mg/ml. Partes alícuotas (30 ml) de la preparación membranal final fueron luego centrifugadas a 48,000 x g por 30 minutos, y las pellas resultantes se almacenaron -80°C hasta que se requirieron.

Ensayo de enlace de 35S-TBPS. Las pellas membranales que contenían cualquiera de las construcciones GABA_A $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ o GABA_A $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ fueron descongeladas sobre hielo, resuspendidas en 10 ml de Tris HCl 50 mM, pH 7.4, a 4°C y KCl 150 mM y se centrifugaron a 48,000 x g, 30 minutos a 4°C. Después de desechar el sobrenadante, la pella se resuspendió en 30 ml de amortiguador de incubación (Tris HCl 50 mM, pH 7.4, a 25°C y KCl 150 mM) a una concentración de proteína de aproximadamente 0.5 mg/ml. En los estudios de competencia de 35S-TBPS, las membranas de HEK293 fueron incubadas con 35S-TBPS (final 5 nM) y GABA (1 μ M) en ausencia o presencia del
25 competidor a concentraciones en el intervalo de 0.01 nM hasta 10 μ M en 125 μ L de amortiguador de incubación por 2 horas a temperatura ambiente (~ 22°C). El enlace no específico fue evaluado con picrotoxina (concentración final de 100 μ M). La reacción de enlace fue terminada mediante filtración a vacío a través de filtros de GF/B previamente empapados en polietilenimina al 0.1% seguido por 3 lavados de 1 ml con amortiguador de lavado enfriado con hielo (Tris HCl 50 mM, pH 7.4, a 4°C y KCl 150 mM). La medición de la radioactividad enlazada fue realizada utilizando
30 un contador de cintilación Packard Microplate de 96 pozos. El análisis de las curvas de competencia y la estimación de los valores de pIC₅₀ de los compuestos de prueba se realizaron utilizando los programas de software ActivityBase y/o Prism (versión 3.0). Algunos de los resultados de enlace de 35S-TBPS representativos, se muestran en la tabla 2 siguiente.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

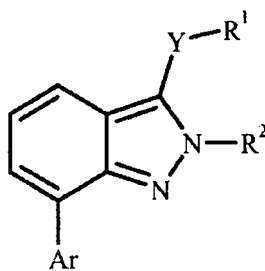
65

TABLA									
Cpd		$\alpha 1\beta 2\gamma 2$		$\alpha 2\beta 2\gamma 2$	Cpd		$\alpha 1\beta 2\gamma 2$		$\alpha 2\beta 2\gamma 2$
					I-31		5.38		6.45
I-7	<	5.00		5.57	I-32		5.23		6.40
I-9	<	5.00	<	5.00	I-33		5.83		6.99
I-10	<	5.00		6.40	I-34		5.02		6.51
I-11		5.82		6.46	I-35	<	5.00		
I-12		5.94		6.57	I-36		5.14		6.84
I-13				6.04	I-37		5.56		6.42
I-14		5.32		6.08	I-38	<	5.00	<	5.00
I-15	<	5.00		6.48	I-39	<	5.00		5.55
I-16		5.23		5.92	I-40		5.39		5.94
I-17	<	5.00		6.37					
I-18		6.03		6.96	I-42		5.30		6.22
I-19	<	5.00		5.79	I-43		5.05		6.08
I-20				5.77					
I-21		5.45		6.26	I-45		5.25		6.27
I-22		5.50		6.45	I-46		6.32		6.22
I-23	<	5.00		5.39	I-47		5.92		6.82
I-24		5.43		6.67					
I-25	<	5.00		5.94	I-49		5.65		6.43
I-26		5.21		6.29	I-50	<	5.00		6.17
I-27		5.63		6.26	I-51		5.52		6.78
I-28		6.24		6.83	I-52		5.44		6.85
I-29	<	5.00	<	5.00	I-53		5.65		6.63
I-30		5.35		6.78	I-54		5.53		6.16

La discusión anterior de la invención ha sido presentada para fines de ilustración y descripción. No se pretende que lo anterior limite la invención a la forma o formas aquí descritas. Aunque la descripción de la invención ha incluido descripción de una o más modalidades y ciertas variaciones y modificaciones, otras variaciones y modificaciones están dentro del alcance de la invención, por ejemplo, como puede estar dentro de la experiencia y conocimiento de aquellos expertos en la materia, después de entender la presente descripción. Se pretende obtener derechos que incluyan modalidades alternativas al grado permitido, incluyendo estructuras, funciones, intervalos o pasos alternativos, intercambiables y/o equivalentes a aquellos reivindicados, ya sea o no que tales estructuras, funciones, intervalos o pasos alternativos, intercambiables o equivalentes sean descritos en la presente, y sin pretender dedicarse públicamente a cualquiera materia de interés patentable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



I

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

en donde:

Y es $(CH_2)_n$, alquenileno, $CH(OR^3)$ o $C=O$;

R^1 un heteroarilo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en donde dicho anillo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_mCOX^1$, $-(CH_2)_mSO_2X^2$ y oxo;

X^1 es $-OR^3$ o $-NR^4R^5$;

X^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $-NR^4R^5$;

R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-SO_2NR^4R^5$, halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, y $-NR^6R^7$;

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, y alquilcarbonilo de 1 a 9 átomos de carbono,

cada uno de R^3 , R^4 , y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

m es un número entero de 0 a 4; y

n es un número entero de 0 a 3,

y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazolilo u oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 es [1,2,4]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-1-ilo, oxazolidin-1-ilo, tetrazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, o [1,2,4]triazol-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde R^1 es 5-carbamil-2H-[1,2,4]-triazol-1-ilo; 5-carbamil-1H-imidazol-1-ilo; 3-carbmetoxil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbmetoxi-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 5-carbeto-ximetil-2H-tetrazol-2-ilo; 5-carbetoximetil-1H-tetrazol-1-ilo; 1-metansulfonilmetil-1H-tetrazol-5-ilo; 1-(2-hidroxiletil)-1H-tetrazol-5-ilo; 2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-ilo; 2-metansulfonilmetil-2H-tetrazol-5-ilo; 5-carbmetoxi-1H-imidazol-1-ilo; 5-carbetoxi-1H-imidazol-1-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 2H-[1,2,3]triazol-2-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 1H-imidazol-2-ilo; 1H-imidazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-ilo; 3H-imidazol-4-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo; 1-(N,N-dimetilsulfonamida)-1H-imidazol-2-ilo; 1H-pirazol-1-ilo; [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 1H-tetrazol-5-ilo; 2H-tetra-

ES 2 333 680 T3

zol-2-ilo; 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo; oxazol-5-ilo; 5-carbamilmetil-1H-tetrazol-1-ilo; 3-carbamil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-hidroximetil-2H-[1,2,4]triazol-2-ilo; 3-carbetoximetil-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 3-carbetoximetil-2H-[1,2,4]triazol-2-ilo; o 5-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-1-ilo.

5 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Y es $(CH_2)_n$.

6 El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde n es 0.

7 El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde n es 1.

10 8 El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde n es 2.

9 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Y es $C=O$.

15 10 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Y es $CH(OR^3)$.

11 El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R^3 es H, metilo, o etilo.

12 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Y es alquilenilo.

20 13 El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, en donde Y es etenileno.

14 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 15 El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, en donde R^2 es metilo.

16 El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Ar es arilo disustituido o heteroarilo disustituido.

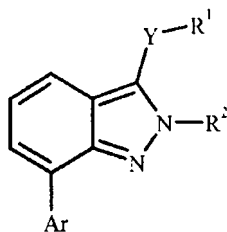
30 17 El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde Ar es arilo disustituido.

18 El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, en donde Ar es fenilo disustituido.

35 19 El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, en donde Ar es fenilo sustituido con dihaluro, y en donde cada haluro es independientemente seleccionado.

20 El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, en donde Ar es 2,4-diclorofenilo.

21 El uso de un compuesto de la fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

55 en donde:

Y es $(CH_2)_n$, alquilenilo, $CH(OR^3)$ o $C=O$;

60 R^1 es un heteroarilo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en donde el anillo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_mCOX^1$, $-(CH_2)_mSO_2X^2$ y oxo;

65 X^1 es $-OR^3$ o $-NR^4R^5$;

X^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $-NR^4R^5$;

ES 2 333 680 T3

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, -SO₂NR⁴R⁵, halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, y -NR⁶R⁷;

cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, y alquilcarbonilo de 1 a 9 átomos de carbono,

cada uno de R³, R⁴, y R⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

m es un número entero de 0 a 4; y

n es un número entero de 0 a 3,

para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos aliviados por un modulador alostérico positivo de un receptor de GABA_A.

22. El uso de conformidad con la reivindicación 21, en donde el trastorno es depresión, un trastorno de ansiedad, un trastorno psiquiátrico, un trastorno del aprendizaje o cognitivo, un trastorno del sueño, un trastorno convulsivo o de ataque o dolor.

23. El uso de conformidad con la reivindicación 22, en donde dicho compuesto es administrado en combinación con un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, un antagonista del factor de liberación de corticotropina, o un inhibidor de la fosfodiesterasa IV.

24. El uso de conformidad con la reivindicación 21, en donde el modulador alostérico positivo de un receptor GABA_A es un modulador selectivo de los subtipos $\alpha 2$ con respecto al subtipo $\alpha 1$.

25. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar trastornos aliviados por un modulador alostérico positivo de un receptor GABA_A, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, mezclado con al menos un diluyente, excipiente o portador.