



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 265**

51 Int. Cl.:
C07D 451/04 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05854933 .8**
96 Fecha de presentación : **21.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1831211**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Compuestos de indazol-carboxamida.**

30 Prioridad: **22.12.2004 US 638800 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2010

73 Titular/es: **Theravance, Inc.**
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es: **Fatheree, Paul, R.;**
Gendron, Roland;
Goldblum, Adam;
Long, Daniel;
Marquess, Daniel;
Turner, Derek, S. y
Choi, Seok-Ki

74 Agente: **Blanco Jiménez, Araceli**

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

Compuestos de indazol-carboxamida.

Antecedentes de la invención

Ámbito de la invención

La invención se refiere a compuestos de indazol-carboxamida que son útiles como agonistas de los receptores de la 5-HT₄. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y encuentra su utilidad en métodos que emplean tales compuestos para tratar o prevenir estados patológicos mediados por la actividad de los receptores de la 5-HT₄. Se describen también procesos y compuestos intermedios útiles para obtener tales compuestos.

Estado de la técnica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor ampliamente repartido en el organismo, tanto en el sistema nervioso central como en los sistemas periféricos. Se han identificado por lo menos siete subtipos de receptores de serotonina y la interacción de la serotonina con estos diferentes receptores se ha asociado a una gran variedad de funciones fisiológicas. Existe, por tanto, un interés sustancial en desarrollar agentes terapéuticos dirigidos contra los subtipos específicos de receptores de la 5-HT.

En particular, la caracterización de los receptores de la 5-HT₄ y la identificación de agentes farmacéuticos que interaccionen con ellos ha sido el foco de una importante actividad reciente (véase, por ejemplo, la revisión realizada por Langlois y Fischmeister, J. Med. Chem. 46, 319-344, 2003). Los agonistas de los receptores de la 5-HT₄ son útiles para el tratamiento de trastornos de motilidad reducida del tracto gastrointestinal. Tales trastornos incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS), el estreñimiento crónico, la dispepsia funcional, el vaciado gástrico retrasado, la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), la gastroparesis, el íleo post-operatorio, la pseudo-obstrucción intestinal; y el tránsito retardado inducido por los fármacos. Además se ha sugerido que algunos compuestos agonistas de receptores de la 5-HT₄ pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluidos los trastornos cognitivos, los trastornos de comportamiento, los trastornos del humor y los trastornos de control de la función autónoma.

A pesar de la amplia utilidad de los agentes farmacéuticos que modula la actividad del receptor de la 5-HT₄, pocos compuestos agonistas del receptor de la 5-HT₄ se hallan actualmente en uso clínico.

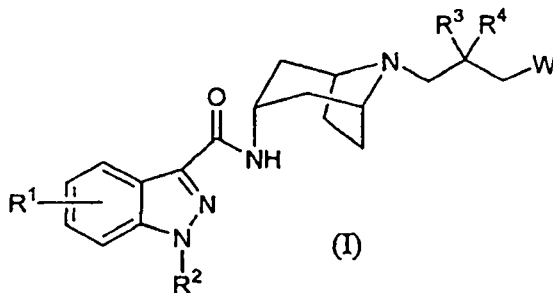
En el documento EP-A-908459 se describen indazol- y 2-oxo-bencimidazol-3-carboxamidas que son antagonistas del receptor de la serotonina 5-HT₄.

Por lo tanto, existe demanda de agonistas de los receptores de la 5-HT₄ que consigan los efectos deseados y provoquen efectos secundarios mínimos. Los agentes preferidos pueden tener, entre otras propiedades, una mejor selectividad, potencia, propiedades farmacocinéticas y/o duración del efecto.

Resumen de la invención

La invención proporciona nuevos compuestos que poseen actividad agonista del receptor de la 5-HT₄. Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de la invención son agonistas potentes y selectivos del receptor de la 5-HT₄. Se ha encontrado además que los compuestos de la invención presentan propiedades farmacocinéticas favorables, que permiten predecir que tengan buena biodisponibilidad después de su administración oral.

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

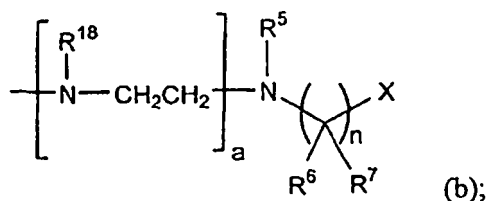
R^3 es hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxilo o $-OC(O)NR^aR^b$;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

W se elige entre

(a) Y, dicho Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{8a})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$ y $N(R^{8a})S(O)_2NR^{13}R^{14}$; y

(b) un resto de la fórmula (b):



en la que:

X se elige entre $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})O_2$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-NR^8R^{16}$, ciano, $-SR^{15}$, CF_3 , piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo-isotiazolidinilo, imidazolilo, indolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y piperidinilo, dicho pirrolidinilo está opcionalmente sustituido por oxo y piperidinilo está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o ciano;

R^6 y R^7 se eligen en cada aparición con independencia entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano y alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , halógeno y ciano;

R^8 y R^{8a} son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

o R^5 y R^8 , R^5 y R^6 , o R^5 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_{2-5} , dicho alquilenilo C_{2-5} está opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-3} sustituido por hidroxilo, o alcoxi C_{1-3} ,

o R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos forman un $-OCH_2CH_2-$;

o R^5 y R^6 juntos forman un $-(CH_2)_q-Q-(CH_2)_q$, en el que Q es oxígeno o azufre y q es con independencia el número 0, 1 ó 2;

o R^7 y X juntos forman un $-NHC(O)NHC(O)-$ o $-C(O)NHC(O)NH-$;

R^9 se elige entre hidrógeno, furanilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo y alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo o por 1-3 halógenos;

R^{10} se elige entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , piridinilo e imidazolilo, dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por $-S(O)_2R^c$, cicloalquilo C_{3-6} , o por 1-3 halógenos e imidazolilo está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} ;

o R^8 y R^{10} juntos forman un alquilenilo C_3 ;

R^{11} es $-NR^aR^b$ o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos;

o R^5 y R^{11} o R^6 y R^{11} juntos forman un alquilenilo C_{2-5} ;

R^{12} es alquilo C_{1-4} ;

ES 2 347 265 T3

R^{13} y R^{14} son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

5 o cuando X es $-SR^{15}$, R^5 y R^{15} juntos forman un alquilenilo C_{1-4} ;

R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es el número 0, 1, 2 ó 3; y R^{17} se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)$ -morfolinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, morfolinilo y tetrahidrofuranilo, dicho alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido por hidroxilo; con la condición de que si r es el número 0, R^{17} se elija entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} , piridinilo y pirimidinilo; y si r es el número 1, R^{17} sea hidrógeno o R^{17} forme un enlace carbono-carbono con el átomo de carbono de $-(CH_2)_r-$;

R^{18} es $-C(O)O$ -alquilo C_{1-3} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} o $-C(O)$ -alquilo C_{1-3} ;

15 R^a , R^b y R^c son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

a es el número 0 ó 1; y

n es un número entero 1, 2, 3, 4 ó 5; con la condición de que si n es 1, X sea $-SR^{15}$, o X forme un enlace carbono-carbono con el átomo de carbono que lleva los sustituyentes R^6 y R^7 ;

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La invención proporciona además una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención encuentra su utilidad en un método de tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con la actividad del receptor de la 5-HT₄, p.ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, el método consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Además, la invención encuentra su utilidad en un método de tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con la actividad del receptor de la 5-HT₄ en un mamífero, el método consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden emplearse también como herramientas de investigación, es decir, para el estudio de sistemas y muestras biológicas, para el estudio de la actividad de otros compuestos químicos. Por consiguiente, en otros aspecto de este método, la invención proporciona un método de uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como herramienta de investigación para el estudio de una muestra o para descubrir nuevos agonistas del receptor de la 5-HT₄, el método consiste en poner en contacto una muestra con un compuesto de la invención y determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o la muestra biológicos.

45 En aspectos separados y distintos, la invención proporciona también procesos de síntesis y compuestos intermedios aquí descritos, que son útiles para obtener los compuestos de la invención.

La invención proporciona también un compuesto de la invención aquí descrito para el uso en la terapia médica. Un compuesto de la invención puede utilizarse para la fabricación de una formulación o medicamento destinados a tratar una enfermedad o estado patológico asociados con la actividad del receptor de la 5-HT₄, p.ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

55 La invención proporciona nuevos compuestos de indazol-carboxamida que son agonistas de los receptores de la 5-HT₄ de la fórmula (I), o sales o solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los siguientes valores ejemplares y preferidos de los restos, sustituyentes e intervalos tienen una finalidad meramente ilustrativa; no excluyen a otros valores definidos ni a otros valores situados dentro de los intervalos definidos para los restos y sustituyentes.

60 En un aspecto específico de la invención, R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-4} .

En otros aspectos específicos, R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo; R^1 es hidrógeno o halógeno; o R^1 es hidrógeno.

65 En un aspecto específico de la invención, R^2 es alquilo C_{3-4} . Los grupos R^2 representativos incluyen al n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo.

ES 2 347 265 T3

En otro aspecto específico, R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} .

En otro aspecto específico, R^2 es isopropilo.

5 En un aspecto específico, R^3 es hidroxilo, alcoxi C_{1-3} u $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$.

En otro aspecto específico, R^3 es hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

10 En aspectos específicos, R^4 es hidrógeno o metilo; o R^4 es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R^1 es hidrógeno o halógeno, R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} y R^4 es hidrógeno.

15 En aspectos específicos, R^3 es hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} sustituido en posición terminal por hidroxilo, u $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$; R^3 es hidroxilo, alcoxi C_{1-3} u $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$; o R^3 es hidroxilo.

En otro aspecto específico, R^3 es hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos forman un $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

20 En un aspecto específico, R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o alquilo C_{1-3} sustituido en posición terminal por hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o ciano. Los grupos R^5 representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroxilo, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, cianometilo y 2-cianoetilo.

25 En otros aspectos específicos, R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} sustituido en posición terminal por hidroxilo; R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o R^5 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto específico, R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^8 forman un alquilenilo C_{2-3} .

En un aspecto específico, R_3 y R_5 juntos forman un $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

30 En un aspecto específico, n es el número 1, 2 ó 3 y R^5 y R^6 juntos forman un $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

Como alternativa, en otro aspecto específico, n es el número 2 y R^5 y R^6 juntos forman un alquilenilo C_{2-3} .

35 En un aspecto específico, R^6 y R^7 son con independencia hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} sustituido por hidroxilo. Los grupos R^6 y R^7 representativos incluyen, pero no se limitan a: hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, hidroxietilo e hidroximetilo.

40 En otros aspectos específicos, R^6 y R^7 son con independencia de cada aparición hidrógeno, hidroxilo, halógeno o ciano; o R^6 y R^7 son en cada caso hidrógeno.

En aspectos específicos, R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o R^8 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto específico, R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_{2-3} .

45 Como alternativa, en otro aspecto específico, R^5 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_{2-3} .

En un aspecto específico, n es el número 2 y R^5 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_2 .

50 En un aspecto específico, n es el número 2 y R^5 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_3 .

Como alternativa, en otro aspecto específico, R^6 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_{2-3} .

55 En aspectos específicos, R^{8a} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o R^3 y R^{8a} juntos forman un $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; R^{8a} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o R^{8a} es hidrógeno o metilo.

En un aspecto específico, R^9 es hidrógeno, tetrahidrofurano, piridinilo o alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por hidroxilo. Los grupos R^9 representativos incluyen, pero no se limitan a: hidrógeno, tetrahidrofurano-2-ilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y 1-hidroxietilo.

60 En otros aspectos específicos, R^9 es hidrógeno, tetrahidrofurano, piridinilo o alquilo C_{1-3} , por ejemplo metilo; o R^9 es hidrógeno o metilo.

65 En un aspecto específico, R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por $-\text{SO}_2\text{R}^c$, cicloalquilo C_{3-6} , o por 1-3 halógenos, dicho R^c es alquilo C_{1-3} . Los grupos R^{10} representativos incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo y metanosulfonilmetilo.

En otro aspecto específico, R^{10} es alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-3} o por 1-3 halógenos.

ES 2 347 265 T3

En otros aspectos específicos, R^{10} es alquilo C_{1-3} ; R^{10} es metilo o etilo; o R^{10} es metilo.

En un aspecto específico, R^{11} es $-NR^aR^b$, o alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos.

En otros aspectos específicos, R^{11} es NH_2 , $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, metilo, etilo, o $-CF_3$; o R^{11} es metilo.

En otro aspecto específico, n es el número 2 y R^5 y R^{11} juntos forman un alquilenilo C_2 .

En otro aspecto específico adicional, n es el número 2 ó 3 y R^6 y R^{11} juntos forman un alquilenilo C_2 .

En aspectos específicos, R^{12} es alquilo C_{1-3} ; o R^{12} es metilo o etilo.

En aspectos específicos, R^{13} y R^{14} son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o R^{13} y R^{14} son con independencia hidrógeno, metilo o etilo.

En un aspecto específico, R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} sustituido en posición terminal por hidroxilo.

Los grupos R^{15} representativos incluyen, pero no se limitan a: hidrógeno, metilo, etilo y 2-hidroxietilo; por ejemplo hidrógeno, metilo y etilo.

En otros aspectos específicos, R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o R^{15} es hidrógeno, metilo, o etilo; o R^{15} es hidrógeno o metilo.

En un aspecto específico, R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es el número 0, 1 ó 2. En otro aspecto específico, R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es el número 1 o 2. Los grupos R^{16} representativos incluyen, pero no se limitan a: $-CH_2-C(O)NR^aR^b$, $-CH_2-C(O)$ -morfolinilo, $-CH_2$ -piridinilo, $-CH_2$ -pirimidinilo y $-CH_2$ -tetrahydrofuranilo.

En un aspecto específico, R^{17} se elige entre hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)$ -morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, morfolinilo y tetrahydrofuranilo.

En aspectos específicos, R^{18} es $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$ o $-C(O)CH_3$; o R^{18} es $-C(O)OCH_3$.

En aspectos específicos, R^a , R^b y R^c son con independencia hidrógeno, metilo o etilo; o R^a , R^b y R^c son con independencia hidrógeno o metilo.

En un aspecto específico, a es el número 0. En otro aspecto específico, a es el número 1.

En un aspecto específico, n es un número entero 1, 2, 3 ó 4, incluidos el 1, 2 ó 3, por ejemplo el 2 o el 3. En otro aspecto específico, n es el número 2.

En un aspecto específico de la invención, W se elige entre:

(a) Y , dicho Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$ y $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$; y

(b) un resto de la fórmula (b), en la que X se elige entre $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{15}$ y ciano.

En otro aspecto específico adicional, W es Y .

En aspectos específicos, W se elige entre Y , dicho Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{8a})C(O)OR^{12}$ y $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$; o Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$ y $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$. En otros aspectos específicos, W se elige entre Y , dicho Y es $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$; Y es $-N(R^{8a})C(O)R^9$; o Y es $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$,

En otro aspecto de la invención, W se elige entre Y , dicho Y tiene el significado aquí definido; R^{8a} es hidrógeno o metilo; R^9 es hidrógeno, tetrahydrofuranilo, piridinilo o metilo; R^{10} y R^{12} son metilo o etilo; y R^{13} y R^{14} son con independencia hidrógeno o metilo.

Como alternativa, W es un resto de la fórmula (b). En un aspecto específico, W es un resto de la fórmula (b), en la que (i) X es ciano; o (ii) a es el número 0, n es el número 2, R^6 y R^7 son hidrógeno, R^5 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_2 y X se elige entre $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ y $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$.

En otro aspecto específico, W es un resto de la fórmula (b), en la que a es el número 0, n es el número 2, R^6 y R^7 son hidrógeno y R^5 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_2 . En este aspecto, los valores representativos de X incluyen, pero no se limitan a: $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ y $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$.

ES 2 347 265 T3

En otro aspecto adicional de la invención, W es un resto de la fórmula (b); a es el número 0 ó 1; n es el número 1, 2 ó 3; R⁵ es hidrógeno o metilo; o R⁵ y R⁸ juntos forman un alquileo C₂₋₅; o R³ y R⁵ juntos son un -OCH₂CH₂-; R⁶ y R⁷ son en cada caso hidrógeno; o R⁵ y R⁶ juntos forman un alquileo C₂₋₅; y X tiene el significado aquí definido.

5 En otro aspecto específico adicional, W se elige entre -NHC(O)H, -N(CH₃)C(O)H, -NHC(O)CH₃, -N(CH₃)C(O)CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(O)NHCH₃, -N(CH₃)CH₂CH₂CN, 1-metanosulfonilpiperazin-4-ilo, 1-dimetilaminocarbonilpiperazin-4-ilo, 1-(tetrahydrofuran-2-il)carbonilpiperazin-4-ilo, 3-(metoxycarbonilamino)pirrolidin-1-ilo y 2-(metoximetileno)-pirrolidin-1-ilo.

10 En un aspecto específico, W es un resto de la fórmula (b), en la que X se elige entre -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)OR¹², -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -N(R⁸)S(O)₂NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)OR¹², -OR¹⁵, -NR⁸R¹⁶, ciano, -SR¹⁵, -CF₃, piridinilo, pirrolilo, 1,1-dioxoisotiazolidinilo, imidazolilo y pirrolidinilo, dicho pirrolidinilo está opcionalmente sustituido por oxo.

15 En otro aspecto específico, W es un resto de la fórmula (b), en la que X se elige entre N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)OR¹², -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -N(R⁸)SO₂NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)OR¹², -OR¹⁵ y ciano.

20 En otros aspectos específicos, W es un resto de la fórmula (b), en la que X se elige entre -N(R⁸)C(O)R⁹; -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹⁵ y ciano; o X se elige entre -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴ y ciano.

En otros aspectos específicos adicionales, W es un resto de la fórmula (b), en la que X se elige entre -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰ y -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴; o X es -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰.

25 En un aspecto de la invención, R¹, R², R³, R⁴ y a tienen los significados aquí definidos;

W se elige entre Y y un resto de la fórmula (b), y

30 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ sustituido en posición terminal por hidroxilo;

R⁶ y R⁷ son con independencia de cada aparición hidrógeno, hidroxilo, halógeno o ciano;

35 R⁸ y R^{8a} son hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

o R³ y R⁵ o R³ y R^{8a} juntos son un -OCH₂CH₂-;

o R⁵ y R⁶ juntos forman un alquileo C²⁻⁵;

40 o R⁵ y R⁸ juntos forman un alquileo C²⁻⁵;

R⁹ es hidrógeno, tetrahydrofurano, piridinilo o alquilo C₁₋₃;

45 R¹⁰ es alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por -S(O)₂-alquilo C₁₋₃ o por 1-3 halógenos;

R¹¹ es -NR^aR^b o alquilo C₁₋₄, dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos;

o R⁵ y R¹¹ o R⁶ y R¹¹ juntos forman un alquilenilo C²⁻⁵;

50 R¹² es alquilo C₁₋₃;

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R¹⁶ es -CH₂-C(O)NR^aR^b, -CH₂-C(O)-morfolinilo, -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirimidinilo, o -CH₂-tetrahydrofurano;

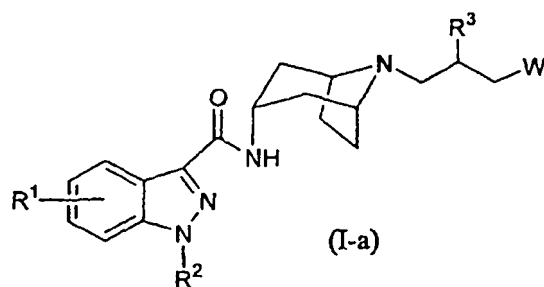
55 R¹⁸ es -C(O)OCH₃, -S(O)₂CH₃ o -C(O)CH₃; y

n es un número entero 1, 2 ó 3.

60

65

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), que es un compuesto de la fórmula (I-a):



en la que

R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-4} ;

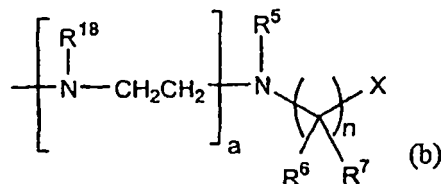
R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} ;

R^3 es hidroxilo, alcoxi C_{1-3} u $OC(O)NR^aR^b$;

W se elige entre

(a) Y, dicho Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{8a})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$ y $-N(R^{8a})S(O)_2NR^{13}R^{14}$; y

(b) un resto de la fórmula (b):



en la que

X se elige entre $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})O_2$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-NR^8R^{16}$, ciano, $-SR^{15}$, CF_3 , piridinilo, pirrolilo, 1, 1-dioxo-isotiazolidinilo, imidazolilo y pirrolidinilo, dicho pirrolidinilo está opcionalmente sustituido por oxo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} sustituido en posición terminal por hidroxilo;

R^6 y R^7 son con independencia de cada aparición hidrógeno, hidroxilo, halógeno o ciano;

R^8 y R^{8a} son hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

o R^5 y R^8 o R^5 y R^6 juntos forman un alquilenilo C^{2-5} ;

o R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos son $-OCH_2CH_2-$;

R^9 es hidrógeno, tetrahidrofurano, piridinilo o metilo;

R^{10} es alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} , o por 1-3 halógenos;

R^{11} es $-NR^aR^b$ o alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos;

o R^5 y R^{11} o R^6 y R^{11} juntos forman un alquilenilo C_{2-5} ;

R^{12} es alquilo C_{1-3} ;

R^{13} , R^{14} y R^{15} son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^{16} es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ -morfolinilo, $-\text{CH}_2$ -piridinilo, $-\text{CH}_2$ -pirimidinilo o $-\text{CH}_2$ -tetrahidrofuranilo;

R^{18} es $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

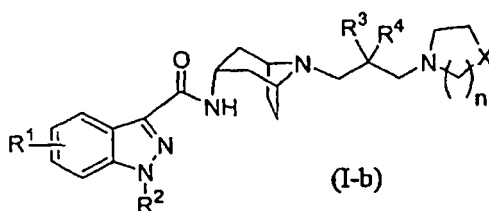
R^a y R^b son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

a es el número 0 ó 1; y

n es un número entero 1, 2 ó 3; con la condición de que si n es 1, X sea $-\text{SR}^{15}$, o X forme un enlace carbono-carbono con el átomo de carbono que lleva los sustituyentes R^6 y R^7 ;

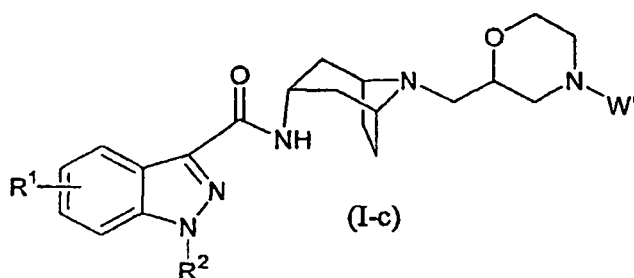
o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I-b):



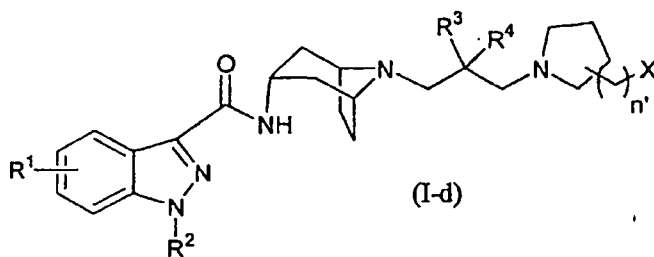
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y X tienen cualquiera de los valores aquí definidos.

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula (I-c):



en la que W se elige entre $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ y $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n-\text{X}$; y R^1 , R^2 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} y R^{14} tienen cualquiera de los valores aquí definidos.

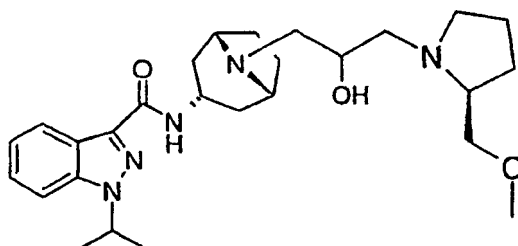
La invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I-d):



en la que n' es un número entero 0, 1 ó 2 y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X tienen cualquiera de los valores aquí definidos.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona los compuestos que figuran en las siguientes tablas de I a X.

Las convenciones de nomenclatura química aquí empleadas se ilustran en el compuesto del ejemplo 1:



que se denomina {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico según el programa informático AutoNom, diseñado en la empresa MDL Information Systems GmbH (Frankfurt, Alemania). La designación (1S,3R,5R) describe la orientación relativa de los enlaces asociados con el sistema de anillo bicíclico, que se representan en forma de cuñas compactas y rayadas. Como alternativa, el compuesto puede denominarse N-[(3-endo)-8-(3-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida.

Merecen una mención especial los compuestos siguientes:

{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{3-[(2-cianoetil)metilamino]-2-hidroxi}propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-hidroxi-3-[4-(tetrahydrofurano-2-carbonil)-piperazin-1-il]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-(4-carbamoilmetilmorfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)-2-hidroxi}propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-2-metoxi}propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

[1-(2-hidroxi-3-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propil)-pirrolidin-3-il]carbamato de metilo;

{(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(acetilmetilamino)-2-hidroxi}propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(formilmetilamino)-2-hidroxi}propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(1,3-dimetilureido)-2-hidroxi}propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-hidroxi-3-[(piridina-4-carbonil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

[(1S,3R,5R)-8-(3-formilamino-2-hidroxipropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; y

{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, la invención incluye a las mezclas racémicas, los estereoisómeros puros y las mezclas de tales isómeros enriquecidas en estereoisómeros, a menos que se indique otra cosa. Cuando se representa un estereoisómero concreto, se da por supuesto para los expertos que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención, a menos que se indique lo contrario, con la condición de que la utilidad de la composición en su conjunto no resulte eliminada por la presencia de tales isómeros.

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, composiciones y métodos de la invención, los términos siguientes tendrán los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario.

El término “alquilo” significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de ambos. A menos que se definan de otro modo, dichos grupos alquilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, por ejemplo, al metilo, etilo, n-propilo (n-Pr), isopropilo (i-Pr), n-butilo (n-Bu), sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

El término “alquilenilo” o “alquilenilo” indica un grupo hidrocarburo saturado divalente, que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de ambos. Los grupos “alquilenilo” representativos incluyen, por ejemplo, al metilenilo, etilenilo, n-propilenilo, isopropilenilo, n-butilenilo, sec-butilenilo, tert-butilenilo y similares.

El término “alcoxi” indica un grupo -O-alquilo monovalente, en el que alquilo tiene el significado recién definido. Los grupos alcoxi representativos incluyen por ejemplo al metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

El término “compuesto” indica un compuesto que puede obtenerse por síntesis o puede obtenerse por cualquier otro método, por ejemplo por metabolismo.

El término “cicloalquilo” indica un grupo carbocíclico saturado monovalente, que puede ser monocíclico o multicíclico. A menos que se definan de otro modo, tales grupos cicloalquilo contienen típicamente de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El término “halo” o “halógeno” indica un flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad suficiente para realizar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento.

El término “tratamiento” se emplea aquí para indicar el tratamiento de una enfermedad, trastorno o estado patológico de un paciente, por ejemplo de un mamífero (en especial de una persona humana), e incluye:

(a) prevenir la aparición de la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, un tratamiento profiláctico del paciente;

(b) mejorar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o estado patológico del paciente;

(c) suprimir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, frenar o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o estado patológico del paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o estado patológico del paciente.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” indica una sal preparada con un ácido o una base, que es aceptable para la administración al paciente, por ejemplo a un mamífero. Dichas sales pueden derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de bases farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención se obtienen a partir de ácidos.

Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: sales del ácido acético, benenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), naftaleno-1,5-disulfónico y similares.

El término “solvato” indica un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una proporción molar de soluto y disolvente sustancialmente fija. Los disolventes representativos incluyen por ejemplo al agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Si el disolvente es agua, el solvato que se forma es un hidrato.

Se apreciará que el término “o una sal o un solvato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo” indica todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, por ejemplo una sal, un solvato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I).

El término “grupo protector de amino” indica un grupo protector idóneo para impedir reacciones no deseables del nitrógeno del grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: grupos formilo; acilo, por ejemplo grupos alcanilo, por ejemplo acetilo; grupos alcoxicarbonilo, por ejemplo el tert-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, por ejemplo el benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, por ejemplo el bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo por ejemplo el trimetilsililo (TMS) y tertbutildimetilsililo (TBDMS); y similares.

Procedimientos generales de síntesis

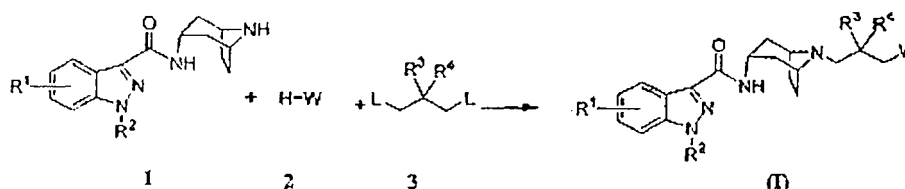
Los compuestos de la invención pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles empleando los siguientes métodos y procedimientos generales. Aunque se ilustra un aspecto especial de la presente invención en los esquemas que siguen, los expertos reconocerán fácilmente que todos los aspectos de la presente invención pueden obtenerse aplicando los métodos aquí descritos o aplicando otros métodos, reactivos y materiales de partida, que los expertos ya conocen. Se apreciará además que a pesar de que se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares entre los reactivos, disolventes, presiones, etc.), podrán aplicarse también otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función de los reactivos y disolventes concretos que se empleen, pero los expertos podrán determinar tales condiciones mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Además resultará evidente para los expertos en química orgánica que los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para impedir que ciertos grupos funciones sufran reacciones no deseadas. Ya es conocida en la técnica la elección del grupo protector apropiado para un grupo funcional concreto así como de las condiciones adecuadas para la protección y desprotección. Por ejemplo, T.W. Greene y G.M. Wuts han descrito numerosos grupos protectores, su introducción y su eliminación en: *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias que allí se citan.

Los sustituyentes y variables representados en los esquemas siguientes tienen las definiciones establecidas anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

En un método de síntesis se obtienen los compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 se define como hidroxilo o alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxilo, del modo ilustrado en el esquema A:

Esquema A



por reacción del compuesto intermedio 1 con el compuesto intermedio 2 y el compuesto intermedio 3, en el que L es un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, se obtiene un compuesto de la fórmula (I).

ES 2 347 265 T3

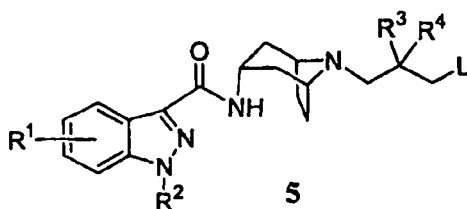
La reacción se efectúa por ejemplo poniendo en contacto el compuesto intermedio 1 con unos 1-3 equivalentes de cada uno de los compuestos intermedios 2 y 3 en un diluyente inerte, del tipo metanol o etanol, en presencia de un exceso de una base, por ejemplo entre unos 3-6 equivalentes de una base del tipo N,N-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre 50°C y 80°C durante unas 12-24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Opcionalmente pueden añadirse en porciones los mismos equivalentes molares de los compuestos intermedios 2 y 3.

El producto de la fórmula (I) se aísla y purifica por procedimientos convencionales.

Por ejemplo, el producto puede concentrarse a presión reducida hasta sequedad, recogerse en una solución acuosa débilmente ácida y purificarse por cromatografía HPLC.

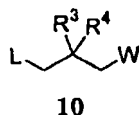
Se da por supuesto además que en el proceso del esquema A y en otros procesos descritos a continuación en los que se emplea el compuesto intermedio 1, el compuesto intermedio 1 puede aportarse en forma de base libre o en forma de sal, con el ajuste adecuado de las condiciones de reacción, si fuera necesario, extremo que los expertos ya conocen.

En el esquema A, la reacción del compuesto intermedio 1 con los compuestos intermedios 2 y 3 se efectúa en un solo paso. Como alternativa, la reacción puede realizarse de manera gradual. Aplicando condiciones de reacción similares a las recién descritas, los compuestos intermedios 1 y 3 pueden condensarse en primer lugar para formar el compuesto intermedio 5:



que después se hace reaccionar con el compuesto intermedio 2 para obtener el un compuesto de la fórmula (I).

Como alternativa, el compuesto intermedio 2 puede condensarse en primer lugar con el compuesto intermedio 3 para formar el compuesto intermedio 10:



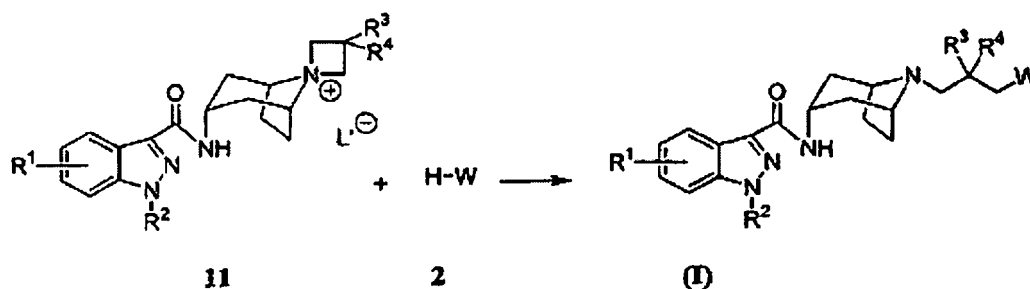
que después se hace reaccionar con el compuesto intermedio 1 indazol-carboxamida-tropano, para obtener un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por N-alquilación de un compuesto de la fórmula (I), en la que R² se define como hidrógeno, que puede obtenerse con arreglo al esquema A. La reacción de N-alquilación se efectúa típicamente poniendo en contacto un compuesto de la fórmula (I), en la que R² es hidrógeno con unos 1-4 equivalentes de un compuesto de la fórmula L'-R², en la que L' es un grupo saliente del tipo yodo o bromo. Esta reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico polar del tipo dimetilformamida, en presencia de unos 2-4 equivalentes de una base fuerte, del tipo tert-butoxido potásico o hidruro sódico. Por ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura entre unos 60°C y 100°C durante un período de tiempo entre 6 y 24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

En una alternativa adicional se obtienen los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es diferente de hidrógeno por procesos convencionales del tipo halogenación aromática de compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es hidrógeno.

En otro método de síntesis pueden obtenerse los compuestos de la fórmula (I), en la que R³ es hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ u -OC(O)NR^aR^b y el átomo de carbono que lleva al sustituyente R³ no es quiral, por reacción de un compuesto intermedio azetidina 11, del modo ilustrado en el esquema B:

Esquema B

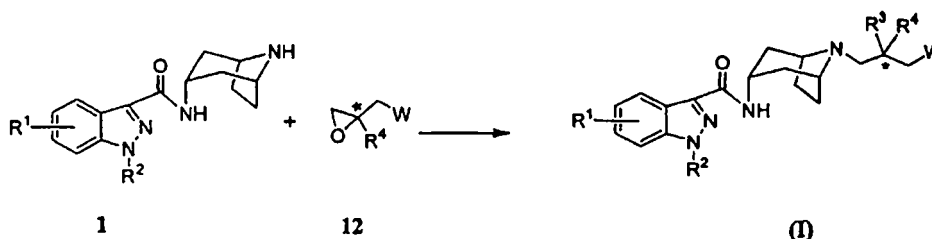


en el que L' es un contraion del tipo haluro, por ejemplo, Cl, Br o trifluoracetato, con el compuesto intermedio 2, H-W, formándose un compuesto de la fórmula (I).

La reacción se efectúa por ejemplo poniendo en contacto el compuesto intermedio 11 con unos 1-4 equivalentes de compuesto intermedio 2 en un diluyente inerte, del tipo etanol, metanol o dimetilformamida, en presencia de un exceso de base, por ejemplo unos 2-4 equivalentes de base, por ejemplo la N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o trietilamina. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre 50°C y 80°C durante un tiempo comprendido entre 1 hora y 16 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. El producto se aísla y se purifica por métodos convencionales.

En otro método adicional de síntesis pueden obtenerse los compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es hidroxilo, del modo ilustrado en el esquema C, en el que el asterisco indica un centro quiral, por reacción del compuesto intermedio 1 con el compuesto intermedio 12, formándose un compuesto de la fórmula (I).

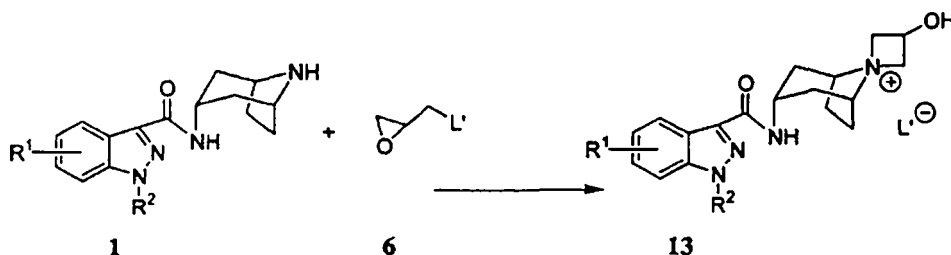
Esquema C



Si se emplea un solo enantiómero del compuesto intermedio de la fórmula 12, la reacción del esquema C es útil para obtener enantiómeros individuales de los compuestos de la fórmula (I) que tienen un centro quiral en el átomo de carbono que lleva el sustituyente R^4 . Por ejemplo, en la reacción del esquema C se pone en contacto el compuesto intermedio 1 con unos 1-1,2 equivalentes del epóxido 12 en un diluyente inerte del tipo etanol o tolueno. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C durante un periodo de tiempo de 12 horas a 24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. El producto se aísla y se purifica por métodos convencionales.

Los compuestos intermedios empleados en los anteriores esquemas A, B y C se obtienen a partir de materiales que son fácilmente asequibles. Por ejemplo, si R^3 es hidroxilo, entonces puede obtenerse un compuesto intermedio azetidina de la fórmula 13 por el procedimiento ilustrado en el esquema D.

Esquema D



Se hace reaccionar el compuesto intermedio 1 con el compuesto intermedio 6, un compuesto oxirano en el que L' significa un grupo saliente halógeno del tipo bromo, cloro o yodo (por ejemplo, L' es bromo y el compuesto oxirano es el 2-bromometiloxirano, más conocida como epibromhidrina), formándose el compuesto intermedio 13, una sal de azetidina. Esta reacción se efectúa típicamente poniendo en contacto el compuesto 1 con unos 2-4 equivalentes del compuesto oxirano en un diluyente polar, del tipo etanol. La reacción se efectúa por ejemplo a temperatura ambiente durante un período de tiempo entre 24 y 48 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

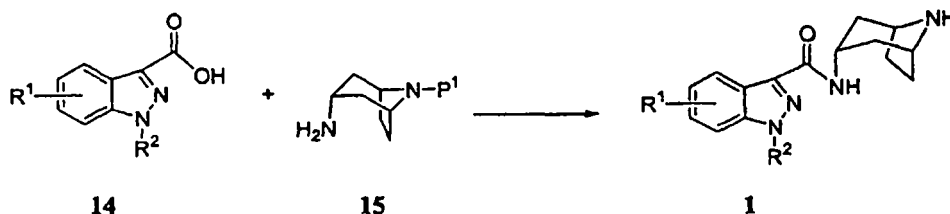
Para sintetizar el compuesto intermedio azetidina 11, en el que R^3 es alcoxi C_{1-3} , se pone en contacto el anterior compuesto intermedio 13 con algo menos de un equivalente o un equivalente de un haluro de alquilo C_{1-3} en un diluyente inerte en presencia de unos 1-3 equivalentes de una base fuerte, del tipo tert-butoxido potásico o hidruro sódico. La reacción se efectúa por ejemplo a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre un cuarto de hora y una hora, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Los diluyentes inertes apropiados incluyen al tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida y similares.

El compuesto intermedio 11, en el que R^3 es un resto ácido carbámico de la fórmula $-OC(O)NR^aR^b$, puede obtenerse a partir de un compuesto intermedio de la fórmula 13, en el que R^3 sea hidroxilo. Por ejemplo, para obtener un compuesto de la fórmula 11, en la que R^3 es $-OC(O)N(H)CH_3$ o $-OC(O)N(CH_3)_2$, se pone en contacto el compuesto intermedio 13 con unos 1-3 equivalentes de isocianato de metilo o cloruro de dimetilcarbamoilo, respectivamente, en un diluyente inerte, en presencia de 1-3 equivalentes de base, del tipo N,N-diisopropil-etil-amina y de una cantidad catalíticamente suficiente de una base fuerte, del tipo tert-butoxido potásico o hidruro sódico. La reacción se efectúa por ejemplo a temperatura ambiente durante un tiempo de 4 horas a 24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es un resto ácido carbámico de la fórmula $-OC(O)NR^aR^b$ pueden obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es hidroxilo. Por ejemplo, para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es $-OC(O)N(H)CH_3$ o $-OC(O)N(CH_3)_2$, se pone en contacto un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es hidroxilo, con unos 1-3 equivalentes de isocianato de metilo o cloruro de dimetilcarbamoilo, respectivamente, en condiciones similares a las descritas anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es $-OC(O)NR^aR^b$.

En el esquema E se representa un proceso de obtención de compuestos intermedios de la fórmula 1.

Esquema E



El compuesto intermedio 1 puede obtenerse por reacción del compuesto intermedio 14 con el compuesto intermedio 15, en el que P^1 significa un grupo protector de amino, formándose el compuesto intermedio 1.

Cuando se efectúa esta reacción, lo típico es convertir en primer lugar el compuesto 14 en un cloruro de ácido poniendo en contacto el 14 por lo menos con un equivalente, con preferencia con 1-2 equivalentes de agente activante del tipo cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un diluyente aromático del tipo tolueno, benceno, xileno, o similares. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 4 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

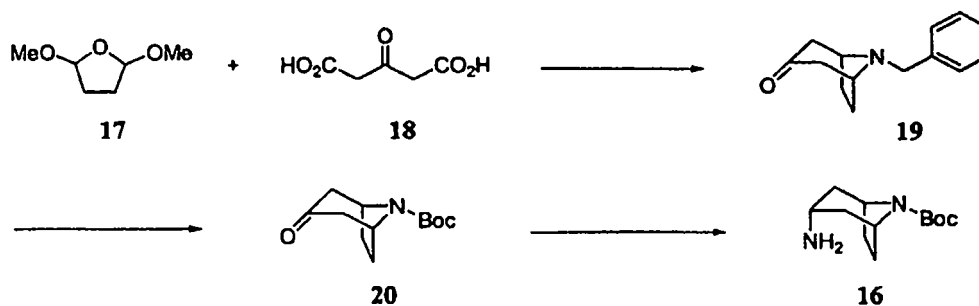
La solución del cloruro de ácido se añade por ejemplo a la mezcla bifásica de 1 equivalente del aminotropano 15 para formar un compuesto intermedio protegido, que se extrae por procedimientos estándar. La mezcla bifásica del compuesto 15 se prepara normalmente disolviendo el 15 en un diluyente aromático, del tipo tolueno, benceno, xileno, o similares y añadiéndole una solución acuosa que contiene un exceso de base, del tipo hidróxido sódico o hidróxido potásico, con preferencia unos 2-5 equivalentes de base. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 4 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

Como alternativa, la reacción de formación de amida del compuesto intermedio 15 con el ácido carboxílico 14 puede realizarse en presencia de un agente de condensación del tipo 1,3 diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio (PyBop), opcionalmente combinado con el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). En una alternativa adicional, la formación de la amida del compuesto intermedio 15 con el ácido carboxílico 14 puede efectuarse convirtiendo el 14 en un éster activado.

El grupo protector P¹ se elimina por procedimientos estándar, formándose el compuesto intermedio 1. Por ejemplo, si el grupo protector es el Boc, la eliminación típica es por tratamiento con un ácido, del tipo ácido trifluoroacético, formándose la sal del ácido del compuesto intermedio. La sal del ácido compuesto intermedio 1 puede convertirse en la base libre por un tratamiento convencional con una base. El grupo protector Cbz, en otro ejemplo, se elimina de modo conveniente por hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico apropiado del tipo paladio sobre carbón.

El aminotropano protegido 15, empleado en las reacciones descritas en esta solicitud, se obtiene a partir de materiales fácilmente asequibles. Por ejemplo, si el grupo protector P¹ es el Boc, el aminotropano protegido 16 puede obtenerse por el procedimiento ilustrado en el esquema F.

Esquema F



Por ejemplo, el compuesto intermedio aminotropano protegido 16 puede obtenerse por reacción del 2,5-dimetoxitetrahydrofuran 17 con el ácido 1,3-acetonadicarboxílico 18, formándose la 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona 19, también llamada N-benciltropanona. Después se hace reaccionar la N-benciltropanona con un ligero exceso de dicarbonato de di-tert-butilo en presencia de un catalizador de tipo metal de transición, formándose el compuesto intermedio protegido con 20, que después se reduce para formar el compuesto intermedio aminotropano protegido 16.

En primer lugar se pone en contacto el, 2,5-dimetoxitetrahydrofuran 17 con 1-2 equivalentes, con preferencia aprox. 1,5 equivalentes de bencil-amina y un ligero exceso, por ejemplo aprox. 1,1 equivalentes, del ácido 1,3-acetonadicarboxílico 18, en una solución acuosa ácida, en presencia de un agente tampón del tipo hidrogenofosfato sódico. Se calienta la mezcla reaccionante entre 60°C y 100°C para asegurar que se descarboxilarán todos los compuestos intermedios carboxilados del producto, la 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona 19, también llamada N-benciltropanona.

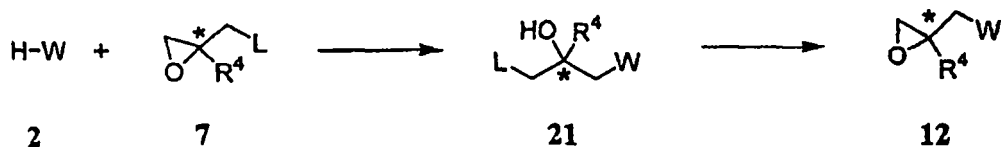
Se hace reaccionar por ejemplo el compuesto intermedio 19 con un ligero exceso de dicarbonato de di-tert-butilo, por ejemplo, unos 1,1 equivalentes, en atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de tipo metal de transición, formándose el compuesto intermedio protegido con Boc 20, 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo. La reacción se efectúa por ejemplo a temperatura ambiente durante un tiempo de 12-72 horas.

Finalmente se pone en contacto el compuesto intermedio 20 con un exceso grande, por ejemplo más de 25 equivalentes, de formiato amónico, en un diluyente inerte, del tipo metanol, en presencia de un catalizador de tipo metal de transición, formándose el compuesto intermedio 16 en la configuración endo. El producto 16 puede purificarse por procedimientos convencionales, del tipo extracción en medio básico.

El ácido 1H-indazol-carboxílico, compuesto intermedio 14, puede obtenerse fácilmente por procedimientos similares a los publicados en la bibliografía técnica, en Harada y col., Chem. and Pharm Bull. 43, 1912-30, 1995 y descritos en los ejemplos que siguen.

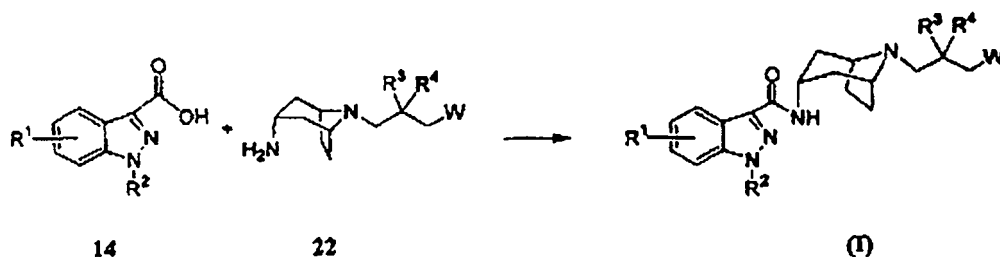
El compuesto intermedio oxirano 12 empleado en el esquema C puede obtenerse del modo descrito en el esquema G:

Esquema G



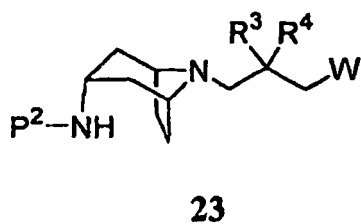
en el que se hace reaccionar el compuesto intermedio 2 con el compuesto intermedio 7, un oxirano sustituido, en el que L es un grupo saliente halógeno, formándose el compuesto intermedio 21, que después se cicla para obtener el compuesto intermedio 12. Esta reacción se efectúa típicamente poniendo en contacto el compuesto intermedio amina 2 con unos 1-2 equivalentes de compuesto intermedio 7, en un diluyente polar del tipo etanol. La reacción se efectúa por ejemplo a temperatura ambiente durante 12-24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. El compuesto intermedio lineal 21 se aísla por ejemplo por procedimientos convencionales en forma de sólido. El sólido 21 se disuelve por ejemplo en un diluyente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de un exceso molar de una base, por ejemplo hidróxido sódico, formándose el compuesto intermedio ciclado 12.

En otro método alternativo adicional de síntesis se pueden obtener los compuestos de la fórmula (I) por condensación del ácido 1H-indazol-carboxílico sustituido 14 con un compuesto intermedio de la fórmula 22, del modo ilustrado en el esquema H.



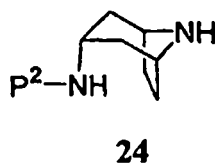
La reacción del ácido carboxílico 14 con el compuesto intermedio 22 se realiza en las condiciones de formación de amida descritas anteriormente en el esquema E.

Los compuestos intermedios de la fórmula 22 pueden obtenerse por desprotección de un compuesto intermedio de la fórmula 23:



en la que P² significa un grupo protector de amino.

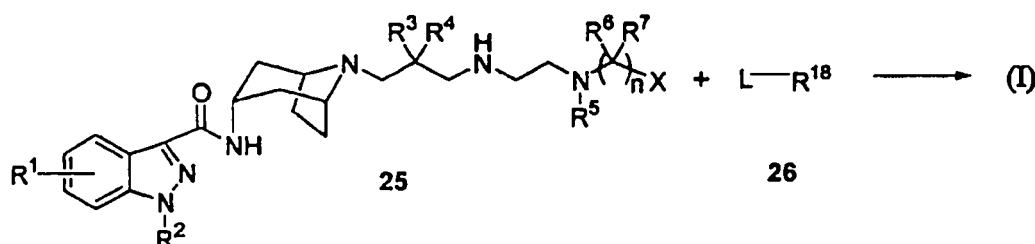
Los compuestos intermedios de la fórmula 23 pueden obtenerse a partir de materiales fácilmente disponible, aplicando procedimientos similares a las reacciones antes descritas y/o realizando reacciones alternativas, que los expertos conocen bien. Por ejemplo, un compuesto intermedio 23 puede obtenerse a partir de un compuesto intermedio 24:



que puede sintetizarse protegiendo el nitrógeno amínico del aminoazobicyclooctano 15 con el grupo protector de amino P² y después eliminando el P¹ del nitrógeno del grupo azabicyclooctano. Los grupos protectores P¹ y P² se eligen de tal manera que puedan eliminarse en condiciones diferentes. Por ejemplo, si se elige el Boc para el P¹, entonces podrá emplearse Cbz como P². La sustitución del aminotropano protegido 24 por el compuesto intermedio 1 en las reacciones descritas en los esquemas A y C se obtienen los compuestos intermedios de la fórmula 23.

En otro método alternativo adicional de síntesis se puede obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que W es un resto de la fórmula (b) y a es el número 1, del modo representado en el esquema J:

Esquema J



en el que el compuesto intermedio 25 se hace reaccionar con un compuesto intermedio 26, en el que L es un grupo saliente del tipo halógeno, por ejemplo cloro, o etoxi, o L-R¹⁸ es un ácido carboxílico, es decir, L significa un grupo hidroxilo, formándose un compuesto de la fórmula (I).

Los ejemplos de reactivos para obtener el compuesto intermedio 26 incluyen al cloruro de metanosulfonilo, el cloruro de acetilo y similares. Las condiciones óptimas para la reacción del esquema J pueden variar en función de las propiedades químicas de los reactivos, extremo perfectamente conocido por los expertos.

Por ejemplo, si L es un grupo saliente halógeno del tipo cloro, la reacción se efectúa por ejemplo poniendo en contacto el compuesto intermedio 25 con unos 1-4 equivalentes del compuesto intermedio 26, en un diluyente inerte del tipo diclorometano, en presencia de un exceso de una base, por ejemplo unos 3-6 equivalentes de base, del tipo N,N-diiso-propiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Los diluyentes inertes apropiados incluyen también a la N,N-dimetilformamida (DMF), triclorometano, 1,1,2,2-tetracloro-etano, tetrahidrofurano y similares. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre -100°C y 30°C durante un tiempo comprendido entre un cuarto de hora y 2 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

Si el compuesto intermedio 26 es un ácido carboxílico, en el esquema J se representa una formación de amida que se efectúa típicamente poniendo en contacto el compuesto intermedio 25 con unos 1-4 equivalentes de un ácido carboxílico, en un diluyente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, en presencia de un agente de condensación del tipo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio (PyBOP). La reacción se efectúa por ejemplo a temperatura ambiente, durante un tiempo comprendido entre un cuarto de hora y 2 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Los agentes de condensación apropiados alternativos incluyen a la 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), la 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y el PyBOP combinado con el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt).

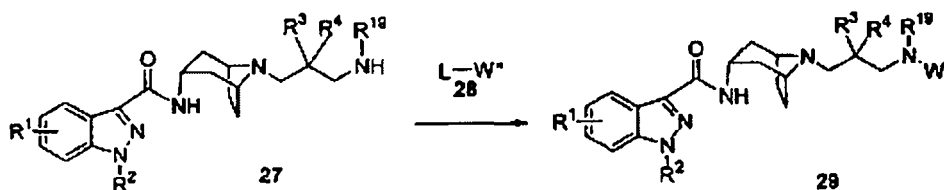
La formación de amida del compuesto intermedio 25 con un ácido carboxílico puede realizarse como alternativa convirtiendo el ácido carboxílico en un éster activado del tipo éster de N-hidroxi-succinimida (NHS) o un éster de p-nitro-fenilo, o un imidazol ácido, que después se hace reaccionar con el compuesto intermedio 25 para formar un compuesto de la fórmula (I).

Si el compuesto intermedio 26 es un líquido, por ejemplo el formiato de etilo, la reacción puede realizarse disolviendo el compuesto intermedio 25 en un gran exceso del compuesto intermedio 26 y calentándolo a una temperatura entre 50°C y 100°C durante un tiempo de 12 a 24 horas, formándose un compuesto de la fórmula (I). El producto, un compuesto de la fórmula (I), puede aislarse y purificarse a continuación por procedimientos convencionales.

El compuesto intermedio 25 puede obtenerse a partir de materiales fácilmente asequibles aplicando los esquemas A, B, C y H aquí descritos, o realizando reacciones alternativas, que los expertos conocen bien.

En otro método alternativo de síntesis se puede obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que si a es el número 0, R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido o R³ y R⁵ juntos forman un -OCH₂CH₂-, del modo descrito en el esquema K:

Esquema K



en el que se hace reaccionar el compuesto intermedio 27 (en el que R¹⁹ es R⁵, R^{8a} o R¹⁸) con el compuesto intermedio 28 (en el que L es un grupo saliente del tipo halógeno y W'' es un resto que, junto con el átomo nitrógeno terminal del compuesto intermedio 27, formará el W) generándose un compuesto de la fórmula (I). Si R¹⁹ es R^{8a}, W'' es -C(O)R⁹, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)OR¹², -C(O)NR¹³R¹⁴ o -S(O)₂NR¹³R¹⁴. Si R¹⁹ es R¹⁸, W'' es -(CH₂)₂-N(R⁵)(CR⁶R⁷)_n-X. Si a es el número 0, R¹⁹ es R⁵, W'' es -(CR⁶R⁷)_n-X y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ o ciano, o R³ y R⁵ juntos forman un -OCH₂CH₂-.

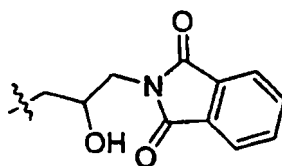
La reacción se efectúa por ejemplo poniendo en contacto el compuesto intermedio 27 con unos 1-3 equivalentes del compuesto intermedio 28, en un diluyente inerte del tipo diclorometano o similares, en presencia de una base del tipo N,N-diisopropiletilamina o similares. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C durante un tiempo de 6 horas a 24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. El producto se aísla y purifica por procedimientos convencionales, obteniéndose el compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos intermedios de la fórmula 27 pueden obtenerse por reacción de un compuesto intermedio azetidina 11 con una amina 30:



en la que R¹⁹ es R⁵, R^{8a} o R¹⁸, formándose el compuesto intermedio 27. Por ejemplo, el compuesto intermedio 30 puede ser la metilamina o similares.

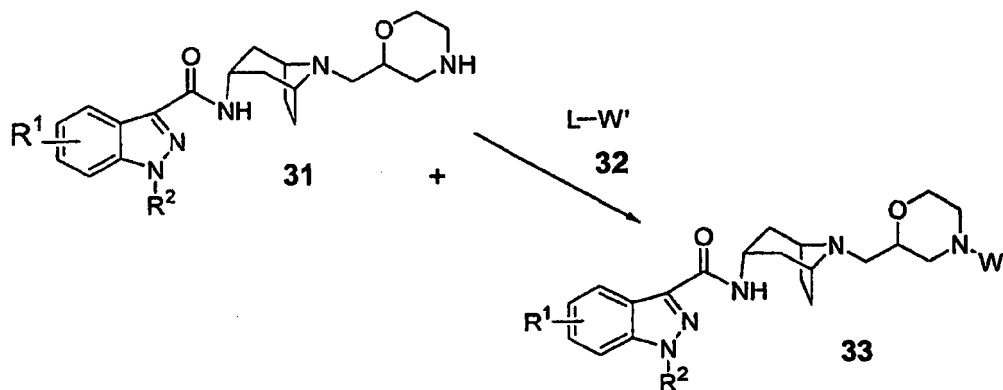
Como alternativa, los compuestos intermedios de la fórmula 27, en la que R³ es -OH, pueden obtenerse por reacción del compuesto intermedio 1 con un compuesto oxiranilmetilo que tenga un átomo de nitrógeno protegido y después desprotegiéndolo. Un reactivo útil es la 2-oxiranilmetil-isoidol-1,3-diona, también llamada epoxipropilftalimida, que se hace reaccionar con el compuesto intermedio 1 para formar un compuesto intermedio en el que un grupo 2-hidroxi-Propilo sustituido por ftalimidilo:



se une al nitrógeno del anillo azabicyclooctano del compuesto 1. El grupo ftalimidilo se eliminan calentando a reflujo en hidrazina, con lo cual se forma el compuesto intermedio 27, en el que R³ es -OH y R⁴ y R¹⁹ son hidrógeno.

Además de la síntesis descrita en el anterior esquema K, puede obtenerse un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos forman un $-OCH_2CH_2-$ y W se elige entre Y y un resto de la fórmula (b), en la que a es el número 0, del modo representado en el esquema L:

Esquema L

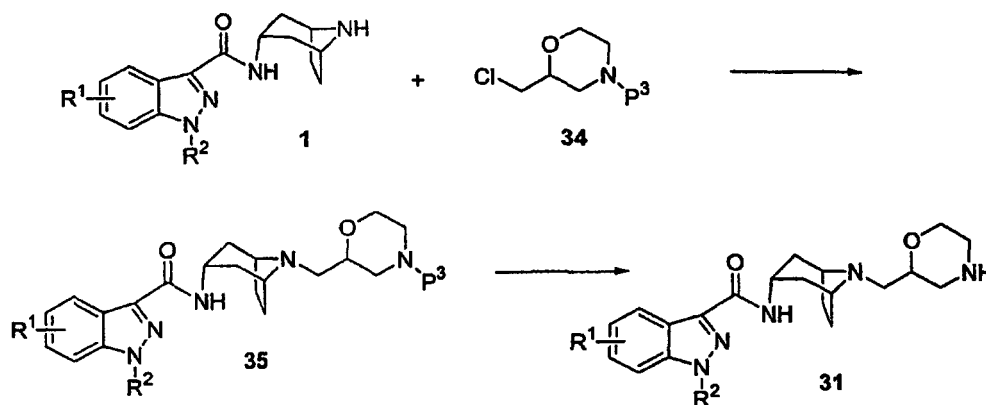


en el que se hace reaccionar el compuesto intermedio 31 con el compuesto intermedio 32 (en el que L es un grupo saliente del tipo halógeno y W' se elige entre $-C(O)R^9$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ y $-(CR^6R^7)_n-X$, de tal modo que W' signifique un resto que junto con el átomo de nitrógeno del anillo morfolina del compuesto intermedio 31 permita formar W ya definido antes), generando un compuesto de la fórmula (I).

La reacción se efectúa por ejemplo poniendo en contacto el compuesto intermedio 31 con unos 1-3 equivalentes del compuesto intermedio 32 en un diluyente inerte del tipo metanol o etanol, en presencia de una base del tipo N,N-diiso-propiletilamina. La reacción se efectúa por ejemplo a una temperatura comprendida entre 60°C y 95°C durante un tiempo de 6 horas a 24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. El producto de la fórmula (I) se aísla y purifica por procedimientos convencionales. Por ejemplo, el producto puede concentrarse a presión reducida hasta sequedad, recogerse en una solución acuosa débilmente ácida y purificarse por cromatografía HPLC.

En el siguiente esquema M se representa un proceso para obtener los compuestos intermedios de la fórmula 31:

Esquema M



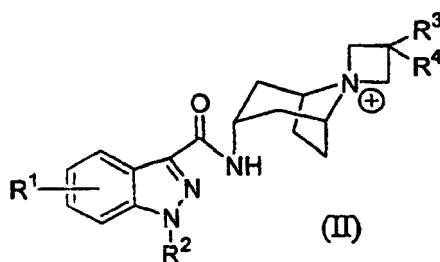
en el que se hace reaccionar el compuesto intermedio 1 con el compuesto intermedio 34, en el que P^3 significa un grupo protector de amino, del tipo BOC, formándose el compuesto intermedio 35, que después se desprotege para generar el compuesto intermedio 31. La reacción se efectúa por ejemplo poniendo en contacto el compuesto intermedio 1 con unos 1-3 equivalentes del compuesto intermedio 34, en un diluyente inerte del tipo acetonitrilo, en presencia de carbonato potásico, a una temperatura comprendida entre 60°C y 95°C, durante un tiempo de 12 horas a 24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Se aísla el compuesto intermedio 35 y después se elimina el P^3 para obtener el compuesto intermedio 31.

Las aminas primarias o secundarias de los compuestos intermedios 2, 30, 32 y H-W son productos comerciales o son compuestos que se sintetizan fácilmente a partir de materiales asequibles con arreglo a métodos estándar, descritos en la bibliografía técnica y en los manuales de química orgánica, por ejemplo el J. March, Advanced Organic Chemistry, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 1992 y del modo descrito en esta solicitud.

En los ejemplos que siguen se describen más detalles acerca de las condiciones de reacción específicas y de otros procedimientos para obtener los compuestos representativos de la invención o los compuestos intermedios necesarios para la síntesis de aquellos.

Por consiguiente, en el aspecto del método, la invención proporciona un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y W tienen los significados definidos para la fórmula (I), o una sal o un estereoisómero del mismo, dicho proceso consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



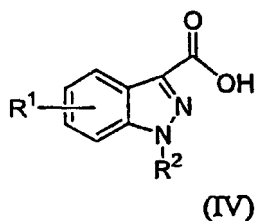
con un compuesto de la fórmula (III):



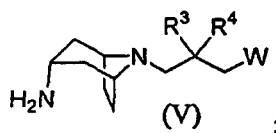
(III);

o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



con un compuesto de la fórmula (V):

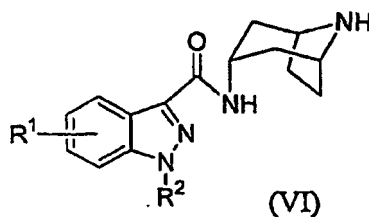


para obtener un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un estereoisómero del mismo.

La invención proporciona además un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es hidroxilo y R^1 , R^2 , R^4 y W tienen los significados definidos para la fórmula (I), o una sal o un estereoisómero del mismo, dicho proceso consiste en:

el paso (a) o el paso (b) ya descritos antes, o

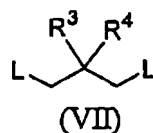
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):



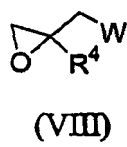
y un compuesto de la fórmula (VII):



en la que L es un grupo saliente;

o

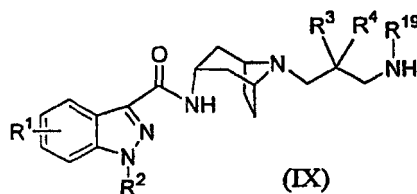
(d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VIII):



para formar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un estereoisómero del mismo.

La invención proporciona además un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ᵃ, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, a, n, W y X tienen los significados definidos para la fórmula (I); con la condición de que si a es el número 0, R⁵ sea hidrógeno o alquilo C₁-₄, dicho alquilo C₁-₄ está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-₃ o ciano, o R³ y R⁵ juntos formen un -OCH₂CH₂-; o una sal o un estereoisómero del mismo, dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):



en la que R¹⁹ es R⁵, R⁸ᵃ o R¹⁸;

con un compuesto de la fórmula (X):



en la que:

L es un grupo saliente; y

(a) si R^{19} es R^{8a} , W'' se elige entre $-C(O)R^9$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

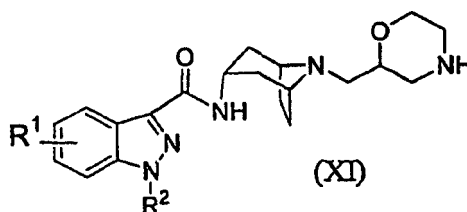
(b) si R^{19} es R^{18} , W'' es $-(CH_2)_2-N(R^5)(CR^6R^7)_n-X$; y

(c) si a es el número 0, R^{19} es R^5 , W'' es $-(CR^6R^7)_n-X$ y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o ciano, o R^3 y R^5 juntos forman un $-OCH_2CH_2-$;

obteniéndose un compuesto de la fórmula (I).

Además del proceso recién descrito, la invención proporciona también un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos forman un $-OCH_2CH_2-$; W se elige entre Y y un resto de la fórmula (b), en la que a es el número 0; y R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , n y X tienen los significados definidos para la fórmula (I); o una sal o un estereoisómero del mismo, dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI):



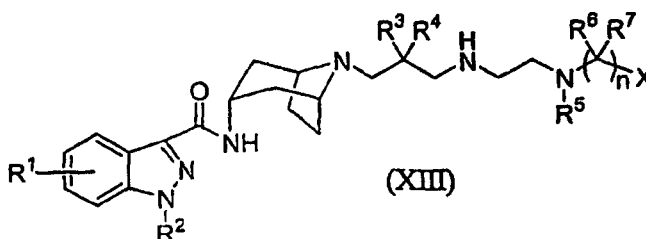
con un compuesto de la fórmula (XII):



en la que L es un grupo saliente y W' se elige entre $-C(O)R^9$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(C)OR^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ y $-(CR^6R^7)_n-X$; formándose un compuesto de la fórmula (I).

La invención proporciona además un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que W es un resto de la fórmula (b) y a es el número 1; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{18} , n y X tienen los significados definidos para la fórmula (I); o una sal o un estereoisómero del mismo; dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII):



con un compuesto de la fórmula (XIV):



en la que L es un grupo saliente;

obteniéndose un compuesto de la fórmula (I).

En otras formas de ejecución, esta invención se refiere a otros procesos aquí descritos; y a los productos obtenidos con arreglo a uno cualquiera de los procesos aquí descritos.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de indazol-carboxamida de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de composición farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable, incluidos los modos de administración siguientes, pero sin limitarse a ellas: el oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluido el transdérmico) y parenteral.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos de composición, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen de forma típica una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, tales composiciones farmacéuticas contienen del 0,1 al 95% en peso del agente activo; con preferencia del 5 al 70% en peso; y con mayor preferencia del 10 al 60% en peso de agente activo.

En las composiciones farmacéuticas de la invención puede utilizarse cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección de un vehículo o excipiente concreto o de combinaciones de vehículos o excipientes concretos dependerá del modo de administración a aplicar para tratar a un paciente particular o del tipo de estado patológico. A este respecto, la preparación de una composición farmacéutica idónea para un modo particular de administración forma parte de las competencias de los expertos en ciencia farmacéutica. Además, los ingredientes de tales composiciones son productos comerciales, suministrados por ejemplo por Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A guisa de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a los siguientes: (1) azúcares del tipo lactosa, glucosa y sucrosa; (2) almidones tales como el almidón de maíz y el almidón de la patata; (3) celulosa por ejemplo la celulosa microcristalina y sus derivados, del tipo carboximetilcelulosa sódica, etil-celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes del tipo manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites del tipo aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles del tipo propilenglicol; (11) polioles, por ejemplo glicerina, sorbita, manita y polietilenglicol; (12) ásteres, por ejemplo oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, por ejemplo hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfatos; y (21) otras sustancias compatibles, no tóxicas, empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan típicamente por mezclado intenso e íntimo de un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales.

Si fuera necesario o si se desea, la mezcla uniforme resultante puede moldearse o envasarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras y similares empleando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan con preferencia en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" indica una unidad físicamente discreta, idónea para la dosificación a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, ya sea sola, ya sea en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras y similares.

En un aspecto preferido, las composiciones farmacéuticas de la invención son idóneas para la administración oral.

Las composiciones farmacéuticas idóneas para la administración oral pueden adoptar la forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos; o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de elixir o jarabe; y similares; cada una de ellas contiene como ingrediente activo una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención.

Si se destinan a la administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, en forma de cápsulas, tabletas, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán de modo típico un compuesto de la presente invención como ingrediente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, del tipo citrato sódico o fosfato dicálcico. Opcionalmente o como alternativa, tales formas sólidas de dosificación pueden contener además: (1) cargas de relleno o materiales de abaratamiento, del tipo almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, glucosa, manita y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, del tipo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, poli-

vinilpirrolidona, sucrosa y/o acacia; (3) hidratantes, del tipo glicerina; (4) agentes desintegrantes, por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato sódico; (5) agentes retardantes de disolución, por ejemplo parafina; (6) acelerantes de absorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, del tipo alcohol cetílico y/o monostearato de glicerina; (8) absorbentes, por ejemplo caolín y/o arcilla de bentonita; (9) lubricantes, por ejemplo talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y/o mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes tampón.

Los agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y aromas, los conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) los antioxidantes solubles en agua, por ejemplo ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; (2) los antioxidantes solubles en aceite, por ejemplo el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado (BHA), el hidroxitolueno butilado (BHT), la lecitina, el galato de propilo, el alfa-tocoferol y similares; y (3) los agentes quelantes (secuestrantes) de metales, por ejemplo el ácido cítrico, el ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), la sorbita, el ácido tartárico, el ácido fosfórico y similares. Los agentes de recubrimiento para tabletas, cápsulas, píldoras y similares, incluyen a los empleados para recubrimiento entérico, por ejemplo el acetato-ftalato de celulosa (CAP), el poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), el ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, los copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato, el acetato-trimelitato de celulosa (CAT), la carboximetil-etil-celulosa (CMEC), el acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS) y similares.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo, empleando por ejemplo la hidroxipropil-metíl-celulosa en proporciones variables; u otras estructuras poliméricas, liposomas y/o microesferas.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden formularse de manera que liberen el ingrediente activo solo, o con preferencia, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones englobantes que pueden utilizarse incluyen a las sustancias poliméricas y las ceras. El ingrediente activo puede estar presente también en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes recién nombrados.

Las formas de dosificación líquidas apropiadas para la administración oral incluyen, a guisa de ilustración, las emulsiones farmacéuticamente aceptables, las microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Tales formas líquidas de dosificación contienen de modo típico el ingrediente activo y un diluyente inerte, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceites de maíz, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos con sorbita y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden llevar agentes de suspensión, por ejemplo alcohol isoestearílico etoxilado, poli(óxido de etileno)-sorbita y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para la administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas idóneas para la administración por inhalación se suministran típicamente en forma de aerosol o de polvo. Tales composiciones se administran por lo general empleando dispositivos de entrega bien conocidos, por ejemplo un inhalador calibrado, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo similar de entrega.

Si se administran por inhalación empleando un recipiente presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente el ingrediente activo y un propelente apropiado, por ejemplo el diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Además, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de una cápsula o cartucho (fabricada por ejemplo con gelatina), que contiene un compuesto de la invención y un polvo apropiado para el uso en un inhalador de polvo. Las bases pulverulentas apropiadas incluyen, por ejemplo, a la lactosa y al almidón.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía transdérmica, empleando sistemas de aplicación transdérmica ya conocidos y excipientes apropiados. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede mezclarse con intensificadores de penetración, por ejemplo propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares e incorporarse a un emplastro o un sistema similar de aplicación. Los excipientes adicionales incluyen a los agentes gelificantes, emulsionantes y tampones y pueden utilizarse, si se desea, para estas composiciones transdérmicas.

Las siguientes formulaciones ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

ES 2 347 265 T3

Ejemplo de formulación A

se fabrican cápsulas de gelatina dura para la administración oral del modo siguiente:

5	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	50 mg
10	lactosa (secada por atomización)	200 mg
	Estearato magnésico	10 mg

15 Procedimiento representativo: Se mezclan a fondo los ingredientes y después se envasan en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

20 Ejemplo de formulación B

Se fabrican cápsulas de gelatina dura para la administración oral del modo siguiente:

25	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	20 mg
	almidón	89 mg
30	celulosa microcristalina	89 mg
	estearato magnésico	2 mg

35 Procedimiento representativo: Se mezclan a fondo los ingredientes, se pasan a través de un tamiz del nº 45 mesh US y se envasan en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

40 Ejemplo de formulación C

Se fabrican cápsulas para la administración oral del modo siguiente:

45	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	10 mg
50	monooleato de polioxietileno-sorbitano	50 mg
	almidón en polvo	250 mg

55 Procedimiento representativo: Se mezclan a fondo los ingredientes y después se envasan en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

60

65

ES 2 347 265 T3

Ejemplo de formulación D

Se fabrican tabletas para la administración oral del modo siguiente:

5	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	5 mg
10	almidón	50 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
15	polivinilpirrolidona (al 10% en peso en agua)	4 mg
	carboximetil-almidón sódico	4,5 mg
20	estearato magnésico	0,5 mg
	talco	1 mg

25 Procedimiento representativo: se pasan por un tamiz del nº 45 mesh US el ingrediente activo, el almidón y la celulosa y se mezclan intensamente. Se mezcla la solución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes y se pasa esta mezcla por un tamiz del nº 14 mesh US. Se secan los gránulos así producidos a 50-60°C y se pasan por un tamiz del nº 18 mesh US. Después se añaden a los gránulos el carboximetil-almidón sódico, el estearato magnésico y el talco (que previamente se ha pasado por un tamiz del nº 60 mesh US). Después del mezclado se comprime la mezcla en una
30 máquina de fabricar tabletas, obteniéndose tabletas que pesan 100 mg.

Ejemplo de formulación E

35 Se fabrican tabletas para la administración oral del modo siguiente:

	ingredientes	cantidad
40	compuesto de la invención	25 mg
	celulosa microcristalina	400 mg
45	dióxido de silicio calcinado	10 mg
	ácido esteárico	5 mg

50 Procedimiento representativo: Se mezclan a fondo los ingredientes y después se comprimen para fabricar tabletas
15 (440 mg de composición por tableta).

55

60

65

ES 2 347 265 T3

Ejemplo de formulación F

Se fabrican tabletas de una sola muesca para la administración oral del modo siguiente:

5	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	15 mg
10	almidón de maíz	50 mg
	croscarmelosa sódica	25 mg
15	lactosa	120 mg
	estearato magnésico	5 mg

20 Procedimiento representativo: Se mezclan a fondo los ingredientes y se comprimen para fabricar tabletas de una sola muesca (215 mg de composiciones por tableta).

25 Ejemplo de formulación G

Se fabrica una suspensión para la administración oral del modo siguiente:

30	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	0,1 g
	ácido fumárico	0,5 g
35	cloruro sódico	2,0 g
	metilparaben	0,15 g
40	propilparaben	0,05 g
	azúcar granulado	25,5 g
45	sorbita (solución al 70%)	12,85 g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
50	aroma	0,035 ml
	colorante	0,5 mg
55	agua destilada	cant. suf. hasta 100 ml

Procedimiento representativo: se mezclan los ingredientes para formar una suspensión que contiene 10 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión.

60

65

ES 2 347 265 T3

Ejemplo de formulación H

Se fabrica un polvo seco para la administración por inhalación del modo siguiente:

5	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	1,0 mg
10	lactosa	25 mg

Procedimiento representativo: se microniza el ingrediente activo y después se mezcla con la lactosa. Esta mezcla se envasa en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra mediante el inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación I

20 Se fabrica un polvo seco para la administración por inhalación en un inhalador de dosis calibrada del modo siguiente:

Procedimiento representativo: se prepara una suspensión que contiene un 5% en peso de un compuesto de la invención y un 0,1% en peso de lecitina dispersando 10 g de compuesto activo en forma de partículas micronizadas, de un tamaño medio de partícula inferior a 10 μm en una solución formada por 0,2 g de lecitina disueltos en 200 ml de agua desmineralizada. Se seca la suspensión por atomización y se microniza el material resultante hasta obtener partículas que tienen un diámetro medio inferior a 1,5 μm . Se envasan las partículas en cartuchos que contienen 1,1,1,2-tetrafluoretano presurizado.

Ejemplo de formulación J

Se fabrica una formulación inyectable del modo siguiente:

35	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	0,2 g
40	solución tampón de acetato sódico (0,4M)	40 ml
	HCl (0,5 N) o NaOH (0,5 N)	cant. sufic. hasta pH 4
45	agua (destilada, estéril)	cant. sufic. hasta 20 ml

Procedimiento representativo: se mezclan los ingredientes anteriores y se ajusta el pH a $4 \pm 0,5$ empleando HCl 0,5 N o NaOH 0,5 N.

Ejemplo de formulación K

Se fabrican cápsulas para la administración oral del modo siguiente:

55	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	4,05 mg
60	celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	259,2 mg
	estearato magnésico	0,75 mg
65		

Procedimiento representativo: se mezclan a fondo los ingredientes y se envasan en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, blanca, opaca) (264 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación L

Se fabrican cápsulas para la administración oral del modo siguiente:

5	ingredientes	cantidad
	compuesto de la invención	8,2 mg
10	celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	139,05 mg
	estearato magnésico	0,75 mg

15 Procedimiento representativo: Se mezclan a fondo los ingredientes y después se envasan en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, blanca, opaca) (148 mg de composición por cápsula).

20 Se da por supuesto que cualquier forma de los compuestos de la invención (p.ej. base libre, sal farmacéutica o solvato), que sea apropiada para el modo particular de administración, podrá utilizarse en las composiciones farmacéuticas recién descritas.

Utilidad

25 Los compuestos de indazol-carboxamida de la invención son agonistas de los receptores de la 5-HT₄ y por ello se espera que sean útiles para tratar estados patológicos mediados por los receptores de la 5-HT₄ o asociados con la actividad del receptor de la 5-HT₄, es decir, estados patológicos que pueden mejorarse con el tratamiento con un agonista del receptor de la 5-HT₄. Tales estados patológicos incluyen, pero no se limitan al síndrome del intestino irritable (IBS), el estreñimiento crónico, la dispepsia funcional, el vaciado gástrico retrasado, la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), la gastroparesis, la gastropatía diabética e idiopática, el íleo post-operatorio, la pseudo-obstrucción intestinal y el tránsito retardado inducido por los fármacos. Se ha sugerido además que algunos compuestos agonistas de los receptores de la 5-HT₄ pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluidos los trastornos cognitivos, trastornos de comportamiento, trastornos de humor y trastornos de control de la función autónoma.

35 En particular, los compuestos de la invención se espera que aumenten la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) y por ello se espera que sean útiles para tratar trastornos del tracto GI causados por la motilidad reducida en mamíferos, incluidos los humanos. Tales trastornos de motilidad del tracto GI incluyen, a título ilustrativo, el síndrome del intestino irritable, el estreñimiento crónico, la dispepsia funcional, la gastroparesis diabética y la gastroparesis idiopática.

40 Cuando se emplean para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros estados patológicos mediados por los receptores de la 5-HT₄, los compuestos de la invención se administran típicamente por vía oral en una dosis diaria única o en múltiples dosis al día, aunque pueden utilizarse también otras formas de administración. El médico determinará la cantidad de agente activo administrada por dosis o la cantidad total administrada por día en base a las circunstancias relevantes, incluido el estado patológico a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto concreto que se administra y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

50 Las dosis idóneas para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por los receptores de la 5-HT₄ se situarán aprox. entre 0,0007 y 20 mg/kg/día de agente activo, con preferencia entre 0,0007 y 1 mg/kg/día. Para una persona humana media de 70 kg de peso, esto significaría una cantidad comprendida entre 0,05 y 70 mg de agente activo al día.

55 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el estreñimiento crónico. Si se emplean para tratar el estreñimiento crónico, los compuestos de la invención se administrarán de modo típico por vía oral en una sola dosis al día o en múltiples dosis. Con preferencia, la dosis para tratar el estreñimiento crónico se situará aprox. entre 0,05 y 70 mg al día.

60 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el síndrome del intestino irritable. Si se emplean para tratar el síndrome del intestino irritable, los compuestos de la invención se administrarán de forma típica por vía oral en una sola dosis o en múltiples dosis al día. Con preferencia, la dosis para tratar el síndrome del intestino irritable se situará aprox. entre 0,05 y 70 mg al día.

65 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar la gastroparesis diabética. Cuando se emplean para tratar la gastroparesis diabética, los compuestos de la invención se administrarán de modo típico por vía oral en una sola dosis o en múltiples dosis al día. Con preferencia, la dosis para tratar la gastroparesis diabética se situará aprox. entre 0,05 y 70 mg al día.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar la gastroparesis idiopática. Si se emplean para tratar la gastroparesis idiopática, los compuestos de la invención se administrarán de modo típico por vía oral en una dosis única o en múltiples dosis al día. Con preferencia, la dosis para tratar la gastroparesis idiopática se situará aprox. entre 0,05 y 70 mg al día.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar la dispepsia funcional. Si se emplean para tratar la dispepsia funcional, los compuestos de la invención se administrarán de modo típico por vía oral en una dosis única o en múltiples dosis al día. Con preferencia, la dosis para tratar la dispepsia funcional se situará aprox. entre 0,05 y 70 mg al día.

Por lo tanto, la invención encuentra su utilidad en un método para tratar un mamífero que tenga una enfermedad o estado patológico asociado con la actividad del receptor de la 5-HT₄, el método consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención.

Dado que los compuestos de la invención son agonistas de los receptores de la 5-HT₄, dichos compuestos son también útiles como herramientas de investigación para estudiar los sistemas y muestras biológicos que tengan receptores de la 5-HT₄, o para descubrir nuevos agonistas de los receptores de la 5-HT₄. Además, dado que los compuestos de la invención presentan selectividad de fijación sobre 4 receptores de la 5-HT₄ si se compara con la fijación sobre receptores de otros subtipos de 5-HT, en particular los receptores de la 5-HT₃, por consiguiente, estos compuestos son especialmente útiles para estudiar los efectos del agonismo selectivo de los receptores de la 5-HT₄ en un sistema o en una muestra biológicos. Cualquier sistema o muestra biológicos idóneos que tengan receptores de la 5-HT₄ podrán emplearse en dichos estudios, que pueden realizarse “*in vitro*” o “*in vivo*”. Los sistemas o muestras biológicos representativos, idóneos para tales estudios incluyen, pero no se limitan a: células, extractos celulares, membrana plasmática, muestras de tejidos, mamíferos (por ejemplo ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares.

Por tanto se puede poner en contacto un sistema biológico o una muestra, que contenga un receptor de la 5-HT₄ con una cantidad de un compuesto de la invención que actúe como agonista del receptor de la 5-HT₄. Se determinan los efectos agonistas del receptor de la 5-HT₄ aplicando procedimientos y equipos convencionales, por ejemplo ensayos de fijación de radioligando y ensayos funcionales. Tales ensayos funciones incluyen los cambios mediados por el ligando en el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular, los cambios de actividad de la enzima adenililciclase (que sintetiza el cAMP) mediados por el ligando, los cambios en la incorporación de análogos de trifosfato de guanosina (GTP) mediados por el ligando, por ejemplo el GTPγS[S³⁵] (5'-O-(γ-tio)tri-fosfato de guanosina) o el GTP-Eu, dentro de membranas aisladas mediante el intercambio de análogos de GTP por análogos de GDP catalizado por el receptor, los cambios en los iones calcio intracelulares libres mediados por el ligando (medidos por ejemplo en un lector de placas de análisis por la imagen asociado a fluorescencia o FLIPR® de la empresa Molecular Devices, Inc.), y la medición de la activación de la proteína-quinasa activada por mitógeno (MAPK). Un compuesto de la invención puede actuar como agonista o incrementar la actividad de los receptores de la 5-HT₄ en cualquiera de los ensayos funcionales recién mencionados o en ensayos de índole similar. Una cantidad de un compuesto de la invención que actúa como agonista de un receptor de la 5-HT₄ se situará de forma típica entre aprox. 1 nanomolar y 500 nanomolar.

Además, los compuestos de la invención pueden emplearse como herramientas de investigación para descubrir nuevos agonistas de los receptores de la 5-HT₄. En este caso se compara la fijación o los datos funcionales del receptor de la 5-HT₄ obtenidos con un compuesto a ensayar o con un grupo de compuestos a ensayar, con el fin de identificar los compuestos a ensayar que tienen una fijación superior o una actividad funcional superior, si la tienen. Esto incluye tanto la generación de datos comparativos (realizando los ensayos apropiados) como los análisis de los datos obtenidos en los ensayos para identificar los compuestos de interés.

Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de la invención son potentes agonistas del receptor de la 5-HT₄ y poseen selectividad con respecto al subtipo de receptor de la 5-HT₄ con preferencia sobre el subtipo de receptor de la 5-HT₃ en los ensayos de fijación sobre radioligando. Además, los compuestos preferidos de la invención han demostrado tener propiedades farmacocinéticas en un modelo de rata.

Estas propiedades así como la utilidad de los compuestos de la invención pueden demostrarse realizando varios ensayos “*in vitro*” e “*in vivo*” bien conocidos de los expertos. Los ensayos representativos se describen con mayor detalle en los ejemplos que siguen.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos se ofrecen para ilustra la invención y en modo alguno se han diseñado para limitar el alcance de la invención. En los ejemplos que siguen, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen los significados generalmente aceptados.

Boc = tert-butoxicarbonilo

ES 2 347 265 T3

(Boc)₂O = dicarbonato de di-tert-butilo

DCM = diclorometano

5 DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

EtOAc = acetato de etilo

10 mCPBA = ácido m-cloroperbenzoico

MeCN = acetonitrilo

15 MTBE = éter de metilo y tert-butilo

PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio

R_f = factor de retención

20 RT = t.amb. = temperatura ambiente

TFA = ácido trifluoracético

25 THF = tetrahidrofurano

Los reactivos (incluidas las aminas secundarias) y los disolventes se adquieren a suministradores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se emplean sin más purificación. Las reacciones se realizan en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía de líquidos analítica de alta eficacia (HPLC analítica) y por espectrometría de masas, cuyos detalles se dan a continuación y por separado en los ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas reaccionantes se separan del modo descrito específicamente en cada reacción. Por lo general, las mezclas reacciones se purifican por extracción y otros métodos de purificación, por ejemplo cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente y precipitación. Además, las mezclas reaccionantes se purifican de forma rutinaria por HPLC preparativa. Un método general de HPLC preparativa se describe a continuación. La caracterización de los productos de reacción se efectúa de modo rutinario por espectrometría de masas y RMN-H¹. Para la medición de la RMN se disuelven las muestras en un disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-d₆) y los espectros RMN-H¹ se registran en un instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) en condiciones estándar de observación. La identificación de los compuestos por espectrometría de masas se realiza por un método de ionización de electrospray (ES-EM) en un instrumento Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

45 *Método general para la HPLC analítica*

Se disuelven los compuestos en bruto en MeCN al 50% en H₂O (con un 0,1% de TFA) en una concentración de 0,5-1,0 mg/ml y se analizan aplicando las condiciones siguientes:

columna: Zorbax Bonus-RP (tamaño de partícula = 3,5 µm, 2,1 x 50 mm)

50 caudal: 0,5 ml/min

gradiente: 0,5-4,0 min (lineal), de MeCN al 5% en H₂O que contiene un 0,1% de TFA a MeCN al 75% en H₂O que contiene un 0,1% de TFA

55 longitud de onda del detector: 214, 254 y 280 nm.

60 *Método general de purificación por HPLC preparativa*

Se disuelven los compuestos en bruto en ácido acético al 50% en agua en una concentración de 50-100 mg/ml, se filtran y se fraccionan efectuando el procedimiento siguiente:

columna: YMC Pack-Pro C18 (50a x 20 mm; diámetro interior = 5 µm)

65 caudal: 40 ml/min

fases móviles: A = 90% de MeCN/10% de H₂O/0,1% de TFA

ES 2 347 265 T3

B = 98% de H₂O/2% de MeCN/0,1% de TFA

gradiente: del 10% de A/90% de B al 50% de A/50% de B durante 30 min (lineal)

5 longitud de onda del detector: 214 nm.

Obtención de aminas secundarias

10 Se obtiene el tiomorfolina-1,1-dióxido a partir de la tiomorfolina protegiendo la amina secundaria, formando la N-Boc-tiomorfolina ((Boc)₂O, MeOH), oxidándola a sulfona (mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C) y desprotegiendo el grupo N-Boc para obtener la amina libre (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄H₉NO₂S, 136,04; hallado = 135,9.

15 Los derivados N-sulfonilo de piperazina se obtienen a partir de la N-Boc-piperazina por reacción con los correspondientes cloruros de sulfonilo (iPr²NEt, CH₂Cl₂, 0°C) y desprotección del grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). 1-metanosulfonil-piperazina: RMN-H¹ (CDCl₃; neutro): δ (ppm) = 3,1 (t, 4H), 2,9 (t, 4H), 2,7 (s, 3H). 1-(metilsulfonil)metanosulfonil-piperazina: RMN-H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 2,90 (s, 3H), 3,02 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 4,61 (s, 2H).

20 Las formas racémica o de isómero quiral individual de la 3-acetilaminopirrolidina se obtienen tratando la N¹-Boc-3-aminopirrolidina (racemato, 3R o 3S) con cloruro de acetilo (iPr²NEt, CH₂Cl₂, 0°C) y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). 3-(acetamido)pirrolidina: RMN-H¹ (DMSO-d₆; sal TFA): δ (ppm) = 4,2 (quin., 1H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,8 (ancha s, 4H).

25 Se obtiene la 3-((R)-2-hidroxipropionamido)pirrolidina por amidación de la N¹-Boc-3-aminopirrolidina (ácido L-láctico, PyBOP, DMF, t.amb.) y desprotección del grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₄N₂O₂, 159,11; hallado = 159,0. RMN-H¹ (CD₃OD; sal TFA): δ (ppm) = 4,4 (quin., 1H), 4,1 (q, 1H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,3 (d, 3H).

30 Los derivados N³-alcanosulfonilo de la (3R)-amino-pirrolidina se obtienen tratando la N¹-Boc-(3R)-amino-pirrolidina con cloruro de propionilsulfonilo o cloruro de ciclohexilmetilsulfonilo (i-Pr²NEt, CH₂Cl₂, 0°C) y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂).

35 Se obtiene la 3-(N-acetil-N-metilamido)piperidina a partir del 3-amino-piperidina-1-carboxilato de t-butilo protegido con N³-Cbz (De Costa, B. y col., J. Med. Chem. 35, 4334-43, 1992) mediante cuatro pasos de síntesis: i) MeI, n-BuLi, THF, de -78°C a t.amb.; ii) H₂ (1 atm), Pd al 10% sobre C, EtOH; iii) AcCl, i-Pr²NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. m/z: [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₆N₂O: 157,13; hallado = 157,2. RMN-H¹ (CD₃OD; sal TFA): δ (ppm) = 4,6 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 2,0 (s, 3H), 1,9-1,7 (m, 4H).

40 Se obtiene la 3-(N-acetil-amido)piperidina a partir del 3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo por N-acetilación y desprotección del grupo N-Boc: i) AcCl, i-Pr²NEt, CH₂Cl₂; ii) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. RMN-H¹ (CD₃OD; sal TFA): δ (ppm) = 3,9 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,9 (dt, 1H), 2,75 (dt, 1H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 1,8-1,4 (m, 2H).

45 Los derivados N³-alcanosulfonilo de la 3-amino-piperidina se sintetizan por reacción de las formas quiral o racémica del 3-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con el correspondiente cloruro de alcanosulfonilo (i-Pr²NEt, CH₂Cl₂) y desprotección del grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (3S)-3-(etanosulfonilamido)piperidina: RMN-H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 1,29 (t, 3H, J1 = 7,4 Hz), 1,50-1,80 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,05 (q, 2H, J1 = 7,4 Hz), 3,27 (m, 2H), 3,40 (d de d(br), 1H), 3,52 (m, 1H). 3S-metil-sulfonilmetanosulfonilamido-piperidina: RMN-H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 2,13-2,30 (m, 2H), 2,40-2,57 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,30 (ancha d, 1H), 3,74 (m, 1H).

50 Se obtiene la 3-(metilamino)-1-acetilpirrolidina a partir de la 3-(metilamino)-1-bencilpirrolidina (TCI America) después de cuatro pasos: i) (Boc)₂O, MeOH, t.amb.; ii) H₂ (1 atm), Pd al 10% sobre C, EtOH; iii) AcCl, i-Pr²NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₄N₂O: 143,12; hallado = 143,0.

55 Se obtiene la 3-(metilamino)-1-(metanosulfonil)-pirrolidina a partir de la 3-(metilamino)-1-bencilpirrolidina después de cuatro pasos: i) (Boc)₂O, MeOH, t.amb.; ii) H₂ (1 atm), Pd al 10% sobre C, EtOH; iii) CH₃S(O)₂Cl, i-Pr²NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₆H₁₄N₂O₂S: 179,08; hallado = 179,2. Se obtiene la 3R-metilamino-1-(metanosulfonil)pirrolidina de manera similar a partir de la (3R)-(metilamino)-1-bencilpirrolidina.

60 Se obtienen los derivados de tetrahidro-3-tiofenamina-1,1-dióxido con arreglo al método de Loev, B., J. Org. Chem. 26, 4394-9, 1961, por reacción del 3-sulfoleno con la amina primaria requerida en metanol (cantidad cat. de KOH, t.amb.). N-metil-3-tetrahidrotiofeno-amina-1,1-dióxido (sal TFA): RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,4 (ancha s, 2H), 4,0-3,8 (quin., 1H), 3,6-3,5 (dd, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H). N-2-(1-hidroxi)etil-3-tetrahidrotiofenoamina-1,1-dióxido: (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₆H₁₃NO₃S: 180, 07; hallado = 180,2.

ES 2 347 265 T3

Se obtiene el N-metil-tetrahidro-2H-tiopirano-4-amina-1,1-dióxido a partir de la tetrahidro-4H-tiopirano-4-ona: i) MeNH₂, NaBH₄; ii) (Boc)₂O, MeOH; iii) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₆H₁₃NO₂S = 164,07; hallado = 164,9. RMN-H¹ (CD₃OD, sal TFA): δ (ppm) = 3,4-3,1 (m, 5H), 2,7 (s, 3H), 2,4 (ancha d, 2H), 2,1 (br m, 2H).

Se obtiene la 1-acetil-3-(metilamino)piperidina a partir de la 3-metilamino-piperidina protegida con N³-Cbz: i) AcCl, i-Pr²NEt, CH₂Cl₂; ii) H₂ (1 atm), Pd al 10% sobre C, EtOH. RMN-H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 4,0 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4-3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,8-1,6 (m, 4H).

Se obtiene la 1-(metanosulfonil)-3-(metilamino)-piperidina a partir de la 3-metilamino-piperidina protegida con N³-Cbz: i) CH₃S(O)₂Cl, i-Pr²NEt, CH₂Cl₂; ii) H₂ (1 atm), Pd al 10% sobre C, EtOH. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₆N₂O₂S = 193,10; hallado = 193,0. RMN-H¹ (DMSO-d₆; sal TFA): δ (ppm) = 3,4 (dd, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 1, 85-1,75 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 2H).

La prolina-dimetilamida y el iminodiacetonitrilo se adquieren a Bachem y Aldrich, respectivamente.

Los N-derivados de piperazina del tipo 1-(metoxicarbonil)piperazina, 1-(dimetilaminocarbonil)piperazina y 1-(dimetilaminosulfonil)piperazina se obtienen por reacción de la piperazina con cloroformiato de metilo, aminocloroformiato de dimetilo y cloruro de dimetilaminosulfamóilo, respectivamente.

Se obtiene el 1-metilamino-2-metilsulfoniletano por reacción de la metilamina con metil-vinil-sulfona en metanol. La N-[2-(2-metoxietilamino)etil], N-metilmetanosulfonamida se sintetiza a partir de la etanodiamina parcialmente protegida con N-Boc después de cuatro pasos de reacción en el orden siguiente: i) cloruro de metilsulfonilo, trietilamina; ii) MeI, Cs₂CO₃; iii) NaH, 1-bromo-2-metoxietano; iv) CF₃CO₂H.

La isonipicotamida (piperidina-4-carboxamida) y la prolina-amida se adquieren a Aldrich. La 2-hidroximetilmorfina es un producto suministrado por Tyger Scientific Product.

El 4-piperidinilcarbamato de metilo se obtiene por reacción de la 4-aminopiperidina protegida en N¹-Boc con cloroformiato de metilo y posterior desprotección del grupo N-Boc.

Se obtienen el carbamato de 4-piperidinol-dimetilo y la N-dimetil-N'-(3-piperidinil)urea por reacción del cloruro de dimetilcarbamoilo con 4-piperidinol protegido en N-Boc o N¹-Boc-3-aminopiperidina, respectivamente.

Se obtiene la 3-(metilamino)-1-(dimetilaminosulfonil)-pirrolidina por reacción de la 3-(N-metil-N-Boc-amino)-pirrolidina con el cloruro de dimetilsulfamóilo.

Se sintetiza el 2-(3-pirrolidinil)isotiazolidina-1,1-dióxido tratando la 3-aminopirrolidina protegida en N¹-Boc con cloruro de 3-cloropropilsulfonilo en presencia de trietilamina y posterior tratamiento con TFA para eliminar el grupo protector Boc.

Ejemplo 1

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. Obtención de la 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

Se añade con agitación el ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a una solución heterogénea del 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (82,2 g, 0,622 moles) en agua (170 ml). En un matraz separado, enfriado a 0°C (baño de hielo) se añade lentamente el ácido clorhídrico concentrado (92 ml) a una solución de bencil-amina (100 g, 0,933 moles) en agua (350 ml). Se agita la solución del 2,5-dimetoxitetrahidrofurano durante aproximadamente 20 min, se diluye con agua (250 ml), entonces se le añade la solución de la bencil-amina, después se añade una solución del ácido 1,3-acetonadicarboxílico (100 g, 0,684 moles) en agua (400 ml) y después el hidrogenofosfato sódico (44 g, 0,31 moles) en agua (200 ml). Se ajusta el pH de pH 1 a pH ~4,5 añadiendo NaOH del 40%. Se agita la solución turbia de color amarillo pálido resultante durante una noche. Se acidifica la solución a pH 3 desde pH 7,5 añadiendo ácido clorhídrico del 50%, se calienta a 85°C y se agita durante 2 horas. Se enfría la solución a temperatura ambiente, se basicifica a pH 12 con NaOH del 40% y se extrae con DCM (3 x 500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de aceite viscoso de color marrón (pureza = ~95% según la HPLC analítica).

RMN-H¹ (CDCl₃) δ (ppm) = 7,5-7,2 (m, 5H, C₆H₅), 3,7 (s, 2H, CH₂Ph), 3,45 (ancha s, 2H, CH-NBn), 2,7-2,6 (dd, 2H, CH₂CO), 2,2-2,1 (dd, 2H, CH₂CO), 2,1-2,0 (m, 2H, CH₂CH₂), 1,6 (m, 2H, CH₂CH₂). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₇NO = 216,14; hallado = 216,0.

b. *Obtención del 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo*

A una solución de la 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (15 g, 0,348 moles) en EtOAc (300 ml) se le añade una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (83,6 g, 0,383 moles, 1,1 eq.) en EtOAc (300 ml). La solución resultante y el enjuague (100 ml de EtOAc) se introducen en un matraz hidrogenador Parr de 1 l, que contiene 23 g de hidróxido de paladio (20% en peso de Pd, base seca, sobre carbón, humedecido ~50% con agua; p.ej. el catalizador de Pearlman) en una corriente de nitrógeno. Se desgasifica el reactor (alternando el vacío y el N₂, cinco veces) y se presuriza hasta 60 psi de H₂ gas. Se agita la solución reaccionante durante dos días y se carga de nuevo con H₂ si fuera necesario para mantener la presión de H₂ en 60 psi hasta que la reacción haya finalizado, según indica la cromatografía de capa fina realizada en placas de gel de sílice. Se filtra la solución a través de un lecho de Celite® y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de aceite viscoso, de color entre amarillo y anaranjado. Se emplea para el paso siguiente sin más tratamiento. RMN-H¹ (CDCl₃) δ (ppm) = 4,5 (ancha, 2H, CH-NBoc), 2,7 (ancha, 2H, CH₂CO), 2,4-2,3 (dd, 2H, CH₂CH₂), 2,1 (ancha m, 2H, CH₂CO), 1,7-1,6 (dd, 2H, CH₂CH₂), 1,5 (s, 9H, (CH₃)₂COCON)).

c. *Obtención del (1S,3R,5R)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo*

A una solución del producto del paso anterior (75,4 g, 0,335 moles) en metanol (1 l) se le añaden el formiato amónico (422,5 g, 6,7 moles), agua (115 ml) y 65 g de paladio sobre carbón activo (10% sobre base seca, humedecido al ~50% con agua; Degussa, tipo E101NE/W) en una corriente de N₂ agitando con un agitador mecánico. Después de 24 y 48 horas, se añaden más porciones de formiato amónico (132 g, 2,1 moles) cada vez. Una vez deja de progresar la reacción, según indica la HPLC analítica, se añade Celite® (>500 g), se filtra la suspensión viscosa resultante, se recogen los sólidos y se enjuagan con metanol (~500 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran a presión reducida hasta eliminar el metanol por completo. Se diluye la solución bifásica, turbia, resultante con ácido fosfórico 1M, hasta un volumen final de ~1,5 a 2,0 l a pH 2 y se lava con diclorometano (3 x 700 ml). Se basifica la fase acuosa a pH 12 con NaOH acuoso del 40% y se extrae con diclorometano (3 x 700 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran por evaporación rotatoria, después por alto vacío, obteniéndose 52 g (70%) del compuesto intermedio epigrafiado, también llamado N-Boc-endo-3-aminotropano, en forma de sólido de color entre blanco y amarillo pálido. La proporción entre los isómeros endo- y exo-amina del producto es >99 según el análisis por RMN-H¹ (pureza >96% según la HPLC analítica). RMN-H¹ (CDCl₃) δ (ppm) = 4,2-4,0 (ancha d, 2H, CHNBoc), 3,25 (t, 1H, CHNH₂), 2,1-2,05 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,4 (s, 9H, (CH₃)₂OCON), 1,2-1,1 (ancha, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₂₂N₂O₂ = 227,18; hallado = 227,2. HPLC analítica (método isocrático; de 2:98 (A:B) a 90:10 (A:B) durante 5 min): tiempo de retención = 3,68 min.

d. *Obtención del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

Con arreglo al procedimiento de Harada y col., Chemical & Pharmaceutical Bulletin 43, 1912-30, 1995, en primer lugar se convierte el ácido indazol-1H-3-carboxílico en su éster metílico (pureza >95%) calentando el ácido a reflujo en metanol que contiene varias gotas de ácido sulfúrico concentrado. (m/z): [M+H]⁺ 177,0; espectroscopia RMN-H¹ (CD₃OD; δ (ppm) = 8,0 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,2 (1H, t), 3,9 (3H, s)). Se trata este éster con yoduro de isopropilo y tert-butoxido potásico en THE a reflujo, obteniéndose el 1-iso-propil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo. CCF (R_f = 0,45 en una mezcla 3/1 de hexano/EtOAc). RMN-H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 8,1-8,0 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,2 (1H, t), 5,0 (1H, quin), 3,9 (s, 3H), 1,5 (6H, d). Se hidroliza a temperatura ambiente el éster de N¹-isopropil-metilo en NaOH 1M en THF, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado. (m/z): [M+Na]⁺ 226,6. RMN-H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 8,1-8,0 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,4 (1H, t), 7,2 (1H, t), 5,0 (1H, quin.), 1,5 (6H, d).

e. *Obtención del (1S,3R,5R)-3-[1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil]aminol-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo*

Se agita una suspensión del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (56,35 g; 0,276 moles) en tolueno (500 ml) y se calienta durante 5 min antes de añadirle el cloruro de tionilo (30,2 ml; 0,414 moles). Después de calentar a 100°C durante 15 min, la mezcla se convierte en una solución homogénea, que se continúa agitando a la misma temperatura durante 90 min. más. En un matraz de reacción aparte se disuelve el (1S,3R,5R)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el paso c (62,43 g; 0,276 moles), en 250 ml de tolueno y después se le añade el hidróxido sódico (66,3 g) disuelto en 250 ml de agua. Se enfría esta mezcla bifásica en un baño de hielo. Se enfría a temperatura ambiente la solución del cloruro de ácido de indazol preparada antes y se añade durante 15 min a la solución bifásica, que se agita vigorosamente en un baño de hielo. Después de agitar durante 1,5 h se transfiere la mezcla reaccionante a un embudo de decantación. En primer lugar se separa la fase acuosa de la fase toluénica (que se guarda) y se extrae con EtOAc (2 x 500 ml). Se concentra la fase toluénica a presión reducida y se disuelve el residuo obtenido en el extracto orgánico (1 l; EtOAc). Se lava la solución con H₃PO₄ 1 M (400 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (400 ml) y después una solución de salmuera (400 ml). Después de secar con MgSO₄, se concentra la solución orgánica a sequedad a presión reducida, obteniéndose 119,2 g del compuesto intermedio epigrafiado. RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,41 (s, 9H), 1,51 (d, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,97 (bs, 4H), 2,09 (m, 2H), 4,10 (m, 3H), 5,10 (sept., 1H), 7,23 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,18 (d, 1H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂N₄O₃ = 413,26; hallado = 413,1. Tiempo de retención (HPLC analítica: MeCN del 2 al 95% en H₂O durante 6 min) = 4,85 min.

f. *Obtención de la {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

Se disuelve el (1S,3R,5R)-3-[1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo, producto de paso (e), en diclorometano (200 ml), se enfría en un baño de hielo y se le añaden 200 ml de ácido trifluoracético. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte por goteo sobre éter de etilo (2 l) en un matraz con agitación, obteniéndose 102,7 g del compuesto intermedio epigrafiado en forma de su sal mono(ácido trifluoracético) (rendimiento = 87% de los dos pasos). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,54 (d, 6H), 2,05 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 4,03 (s, 2H), 4,12 (q, 1H), 5,09 (sept., 1H), 7,28 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,54 (bd, 2H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₄N₄O = 313,20; hallado = 313,1. Tiempo de retención (HPLC analítica: MeCN del 2 al 95% en H₂O durante 6 min) = 2,65 min.

g. *Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

Se añade la (S)-2-metoximetilpirrolidina (0,15 mmoles) a una solución agitada de la sal mono(ácido trifluoracético) de la {(1S,3R,5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (64 mg, 0,15 mmoles) y diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmoles) en metanol (1,5 ml). Después se añade el 1,3-dibromopropanol (0,015 ml, 0,15 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con ácido acético/agua = 1:1 (1 ml) y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal bis(ácido trifluoracético) del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₁N₅O₃ = 484,33; hallado = 484, 3. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,04 min.

Ejemplos 2-4

Aplicando procesos similares a los descritos en el ejemplo 1, excepto en el paso (g), en el que se reemplaza la (S)-2-metoximetilpirrolidina por el reactivo apropiado, se obtienen los compuestos de los ejemplos 2-4.

Ejemplo 2

Síntesis de la ((1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-[4-(tetrahydrofurano-2-carbonil)piperazin-1-il]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il) amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₄N₆O₄ = 553,35; hallado = 553,7. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,02 min.

Ejemplo 3

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₀N₆O₄S = 533, 29; hallado = 533, 3. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,03 min.

Ejemplo 4

Síntesis de la ((1S,3R,5R)-8-[3-[(2-ciano-etil)metil-amino]-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il) amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆N₆O₂ = 453, 30; hallado = 453,2. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,00 min.

Ejemplo 4

Síntesis alternativa de la ((1S,3R,5R)-8-[3-[(2-ciano-etil)metilamino]-2-hidrobipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il) amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. *Obtención del 3-hidroxi-3'-[[1-isopropil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano*

Se añade a temperatura ambiente la epibromhidrina (0,06 ml, 0,70 mmoles) a una solución agitada de la sal del ácido trifluoracético de la {(1S,3R,5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, obtenida en el paso (f) del ejemplo 1 (200 mg, 0,47 mmoles) y DIPEA (0,082 ml, 0,47 mmoles) en etanol (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 12 h y se le añade más epibromhidrina (2 x 0,06 ml, 0,70 mmoles). Pasadas otras 72 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose un aceite en bruto, que se emplea sin más purificación.

Como alternativa se obtiene el 3-hidroxi-3'-[[1-iso-propil-1H-indazol-3-il]carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano del modo siguiente. Se añade a temperatura ambiente la epibromhidrina (1,65 ml, 19,23 mmoles) a una solución agitada de la sal del ácido trifluoracético de la {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, obtenida en el paso (f) del ejemplo 1, (3,00 g, 9,62 mmoles) en etanol (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 96 h y después se le añade más epibromhidrina (0,165 ml, 1,92 mmoles). Después de otras 4 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose un aceite en bruto (4,29 g), que se emplea sin más purificación. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₉N₄O₂ = 369,23; hallado

ES 2 347 265 T3

= 368,9. [M]⁺ RMN-H¹ (DMSO): 1,47 (d, 6H), 2,19-2,40 (m, 8H), 3,85-4,05 (m, 3H), 4,21-4,43 (m, 3H), 4, 57-4,73 (m, 2H), 5,10 (sept, 1H), 6,22 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 8, 16 (d, 1H).

b. *Síntesis de la ((1S,3R,5R)-8-[3-[(2-cianoetil)metil-amino]-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

Se añade el 3-metilaminopropanonitrilo (0,066 ml, 0,71 mmoles) al 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-1H-indazol-3-il)-carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano, el producto del paso anterior (0,47 mmoles) y diisopropiletilamina (0,245 ml, 1,41 mmoles) en metanol (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante en un bloque calefactor a 65°C durante 16 h. Se añade más 3-metilamino-propanonitrilo (2 x 0,066 ml, 0,71 mmoles) y pasadas 20 h se enfría la mezcla reaccionante, se concentra con vacío, se diluye con una mezcla 1/1 de ácido acético/agua (3 ml) y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal bis(ácido trifluoracético) del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆N₆O₂ = 453, 30; hallado = 453,2. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,00 min.

Ejemplo 5

Síntesis de la ((1S,3R,5R)-8-[3-(4-dimetilcarbamoil-piperazin-1-il)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Se disuelve la piperazina-4-dimetilurea (23 mg, 0,15 mmoles) en una solución del 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-1H-indazol-3-il)carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano, obtenido en el ejemplo 4, paso (a) (42 mg, 0,10 mmoles) y diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,15 mmoles) en etanol (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante en un bloque calefactor a 80°C durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con ácido acético al 50% en agua (1,5 ml) y se purifica por HPLC preparativa (gradiente del 5 al 75%), obteniéndose la sal bis(ácido trifluoracético) del compuesto epigrafiado (56 mg) en forma de sólido blanco. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₃N₇O₃ = 526,35; hallado = 526,4. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 1,92 min.

Ejemplo 6

Síntesis del [1-(2-hidroxi-3'-{[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propil]pirrolidin-3-il]carbamato de metilo

Se disuelve el carbamato de pirrolidina-3-NH-metilo (sal monoTFA; 39 mg, 0,15 mmoles) en una solución del 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-1H-indazol-3-il)carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano, obtenido en el ejemplo 4, paso (a) (32 mg, 0,075 mmoles) y diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,37 mmoles) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante en un bloque calefactor a 80°C durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con ácido acético del 50% en agua (1,5 ml) y se purifica por HPLC preparativa (gradiente del 5 al 75%), obteniéndose la sal bis(ácido trifluoracético) del compuesto epigrafiado (35 mg) en forma de sólido blanco. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₀N₆O₄ = 513,32; hallado = 513,4. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 1,98 min.

Ejemplo 7

Síntesis de la ((1S,3R,5R)-8-[3-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. *Obtención del 3-metoxi-3'-{[1-isopropil-1H-indazol-3-il)carbonil]-amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano*

Se añade a temperatura ambiente la epibromhidrina (2,81 ml, 32,86 mmoles) a una solución agitada de la sal TFA de la ((1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, obtenida en el ejemplo 1, paso (f) (7,00 g, 16,43 mmoles) y diisopropiletilamina (2,86 ml, 16,43 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 72 h y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite en bruto (11,7 g, se supone que es el 63% del producto en peso) contaminado con sales de diisopropiletilamina. Se suspende una muestra del aceite en bruto (1,5 g) en diclorometano (45 ml) y se enfría a 0°C. Se le añaden el tert-butoxido potásico (472 mg, 4,21 mmoles) y después el yoduro de metilo (0,145 ml, 2,32 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Pasados 30 min se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade otra cantidad de tert-butoxido potásico (2 x 236 mg, 2,10 mmoles) y de yoduro de metilo (2 x 0,145 ml, 2,32 mmoles). Después de 1 h, la HPLC analítica indica una conversión de aprox. el 90% del material de partida en el producto principal. A la mezcla reaccionante se le añade agua (20 ml) y se diluye con diclorometano (50 ml). Se separan las fases y se sigue extrayendo la fase acuosa con diclorometano (50 ml) y cloroformo (25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un producto en bruto, que se emplea sin más purificación (1 g, pureza = 85% según HPLC).

ES 2 347 265 T3

b. *Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

Se añade la N-metilsulfonilpiperazina (70 mg, 0,252 mmoles) a una solución del producto en bruto del paso anterior (64 mg) y diisopropiletilamina (0,131 ml, 0,755 mmoles) en etanol (1,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante en un bloque calefactor a 80°C durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con una mezcla 1/1 de ácido acético/agua (1 ml) y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal bis(ácido trifluoroacético) del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₄₂N₆O₄S, = 547,31; hallado = 547,2.

Ejemplo 8

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. Obtención del 1-cloro-(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propano

Se añade a temperatura ambiente la (R)-epiclorhidrina (3,10 ml, 39,5 mmoles) a una solución agitada de piperazinasulfonamida.TFA (10,0 g, 35,9 mmoles) y diisopropiletilamina (6,26 ml, 35,9 mmoles) en etanol (150 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h, se le añade más cantidad de (R)-epiclorhidrina (0,28 ml, 3,6 mmoles) y se agita durante 3 h más. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se suspende el sólido blanco en etanol (150 ml) y se agita durante 2 días. Se recoge el sólido por filtración y se lava con etanol frío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,69 g) en forma de sólido blanco, que se emplea sin más purificación. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₇ClN₂O₃S = 257,07; hallado = 257,2. RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,37 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,50-2,58 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,09 (m, 4H), 3,55 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 5,09 (d, 1H).

b. Obtención de la 1-[(2R)-oxiranilmetil]-4-metanosulfonilpiperazina

Se añade hidróxido sódico (1,07 g, 26,7 mmoles) a una solución agitada vigorosamente del 1-cloro-(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propano, producto del paso anterior (5,69 g, 22,2 mmoles) en THF/agua (150 ml/35 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 35 min, se concentra con vacío hasta aproximadamente un volumen de 50 ml, se diluye con cloroformo (200 ml) y se lava con NaOH 1M (2 x 70 ml) y salmuera (70 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido cristalino blanco, que se recrystaliza en una mezcla caliente 1/1 de EtOAc/hexano (800 ml), obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado (2,62 g) en forma de sólido cristalino blanco. (El líquido filtrado puede seguir recrystalizándose, obteniéndose una cantidad adicional de producto). ES-EM (C₈H₁₆N₂O₃S): calculado = 221,10; hallado = 221,3 (m/z): [M+H]⁺; RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,22 (dd, 1H), 2,45-2,60 (m, 5H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 3,11 (m, 4H).

c. *Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

Se añade una solución de la 1-[(2R)-oxiranilmetil]-4-metanosulfonilpiperazina, producto del paso anterior (585 mg, 2,66 mmoles) en tolueno (12 ml) a la {(1S,3R,5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (830 mg, 2,66 mmoles) y se agita la mezcla a 98°C durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra con vacío, se diluye con ácido acético al 50% en agua que contiene un 10% de TFA (12 ml) y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal bis(ácido trifluoroacético) del compuesto epigrafiado (525 mg) en forma de sólido blanco, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₀N₆O₄S = 533,29; hallado = 533,5. Tiempo de retención (HPLC analítica: MeCN del 2 al 40% en H₂O durante 6 min) = 4,03 min; RMN-H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 1,55 (d, 6H), 2,41 (m, 6H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,82 (ancha s, 4H), 4,16-4,24 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 4,99 (sept., 1H), 7,22 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 9

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. Obtención del 1-cloro-(S)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propano

Se añade a temperatura ambiente la (S)-epiclorhidrina (48,0 ml, 0,612 moles) a una solución agitada de piperazinasulfonamida (87,3 g, 0,532 moles) en etanol (1,33 L). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h y se recoge por filtración el precipitado sólido blanco que se forma y se lava con etanol, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado (107,76 g) en forma de sólido blanco, que se emplea sin más purificación. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₇ClN₂O₃S = 257,07; hallado = 257,2. RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,37 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,50-2,58 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,09 (m, 4H), 3,55 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 5,09 (d, 1H).

b. Obtención de la 1-[(2S)-oxiranilmetil]-4-metanosulfonilpiperazina

Se añade a 0°C el hidróxido sódico (22,15 g, 0,534 moles) a una solución agitada vigorosamente del producto del paso anterior (118,13 g, 0,461 moles) en THF/agua (1200 ml/300 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 90 min y se separan las fases. Se concentra la fase orgánica con vacío, se diluye con diclorometano (1500 ml) y se lava con a mezcla de la fase acuosa separada previamente y NaOH 1M (500 ml). Se sigue lavando la fase orgánica con NaOH 1M (500 ml) y salmuera (500 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido cristalino blanco que se recrystaliza en una mezcla caliente 1/1 de EtOAc/hexano (800 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado (43,33 g) en forma de sólido cristalino blanco. (El líquido filtrado se sigue recrystalizando, obteniéndose más cantidad de producto.) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₆N₂O₃S = 221,10; hallado = 221,3. RMN-¹H¹ (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,22 (dd, 1H), 2,45-2,60 (m, 5H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 3,11 (m, 4H).

c. Síntesis de la [(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Se añade una solución de la 1-[(2S)-oxiranilmetil]-4-metanosulfonilpiperazina, producto del paso anterior (0,44 g, 9,10 mmoles) en tolueno (30 ml) a la [(1S, 3R, 5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (2,83 g, 9,10 mmoles) y se agita la mezcla a 98°C durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra con vacío, se diluye con ácido acético al 50% en agua que contiene un 10% de TFA (20 ml) y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal bis(ácido trifluoracético) del compuesto epigrafiado (1,83 g) en forma de sólido blanco, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₄₀N₆O₄S = 533,29; hallado = 533,5. Tiempo de retención (HPLC analítica: MeCN del 2 al 40% en H₂O durante 6 min) = 4,03 min; RMN-¹H¹ (CD₃OD): δ (ppm) = 1,55 (d, 6H), 2,41 (m, 6H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,82 (bs, 4H), 4,16-4,24 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 4,99 (sept., 1H), 7,22 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 10

Síntesis de la [(1S,3R,5R)-8-(4-carbamoilmetilmorfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. Obtención de la 2-clorometilmorfolina

Se sintetiza la 2-clorometilmorfolina con arreglo a los procedimientos descritos en la bibliografía química (Araki, K. y col., J. Med. Chem. 36, 1356-63, 1993; Nishimura, Y. y col., Chem. & Pharm. Bull. 38, 2190-6, 1990) y se protege su amina secundaria en forma de grupo N-Boc por tratamiento con (Boc)₂O (disuelto en metanol, a temperatura ambiente).

b. Obtención de la [(1S,3R,5R)-8-(4-(tert-butoxicarbonil)morfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de la sal del monoácido trifluoracético de la [(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, obtenida en el ejemplo 1, paso (f) (2 g; 4,7 mmoles), disuelta en 50 ml de acetonitrilo, se le añaden el carbonato potásico (1,3 g, 9,4 mmoles) y la 2-clorometilmorfolina, producto del paso anterior (1,2 g, 5,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 85°C durante 24 h y se enfría a temperatura ambiente, después se trata con agua (100 ml). Se diluye la mezcla con diclorometano (300 ml) y se trasvasa a un embudo de decantación. Después de agitar se recoge la fase orgánica y se lava con una solución de salmuera (100 ml). Se seca con MgSO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado en forma de aceite amarillo pálido, que se emplea sin más purificación, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₁N₅O₄, 512,33; hallado = 512,4.

c. Obtención de la [(1S,3R,5R)-8-(morfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Se disuelve la [(1S,3R,5R)-8-(4-(tert-butoxicarbonil)morfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del paso anterior, en diclorometano (20 ml) y después se le añade el ácido trifluoracético. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose un aceite amarillo pálido. Se disuelve en acetonitrilo al 50% en agua (5% de TFA) y se fracciona por HPLC preparativa, obteniéndose la sal del ácido trifluoracético del compuesto intermedio epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₃N₅O₂ = 412,27; hallado = 412,6. Tiempo de retención (HPLC analítica: MeCN del 10 al 40% en H₂O durante 6 min) = 3,9 min.

d. Síntesis de la [(1S,3R,5R)-8-(4-carbamoilmetilmorfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Se disuelve la [(1S,3R,5R)-8-(morfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del paso anterior (0,1 g, 0,19 mmoles) en etanol (10 ml) que contiene diisopropiletilamina (0,066 ml, 0,38 mmoles) y después se le añade la bromoacetamida (26 mg, 0,21 mmoles). Se calienta la mezcla a 90°C durante 12 h y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite amarillo pálido. Se fracciona este, obteniéndose la sal

ES 2 347 265 T3

bis(ácido trifluoracético) del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆N₆O₃ = 469,29; hallado = 469,2. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,28 min.

5 Ejemplo 11

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

10 a. Obtención de la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de etanol (5 ml) que contiene el 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-1H-indazol-3-il]carbonil}amino}espiro [azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano, obtenido en el ejemplo 4, paso (a) (0,365 g, 0,8 mmoles) se le
15 añade la metilamina en THF (al 41%, 0,27 ml). Se agita la mezcla a 90°C durante tres días y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado. El producto se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

20 b. Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución enfriada de diclorometano (5 ml) que contiene la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-metilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del paso anterior (0,4 g, 1 mmoles) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml, 1,2 mmoles) y después el cloruro de metano-
25 sulfonilo (0,082 ml, 1,05 mmoles). Se agita la mezcla en un baño de hielo durante 1 h, después se trata con agua y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en ácido acético al 50% en agua y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal monoácido trifluoracético del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₅N₅O₄S = 478,25; hallado = 478,2. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 3,0 min.

30 Ejemplo 12

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[3-(acetil-metilamino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución enfriada de DMF (5 ml) que contiene la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-metilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del ejemplo 11, paso (a) (0,4 g, 1 mmol) se le añade la diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmoles) y después el cloruro de acetilo (0,075 ml, 1,05 mmoles). Se agita la mezcla en un baño de hielo durante 1 h, después se trata con agua y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en ácido acético acuoso del 50% y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal
40 monoácido trifluoracético del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₅N₅O₃ = 442, 28; hallado = 442,2. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,9 min.

45 Ejemplo 13

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[3-(formil-metilamino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Se agita a 80°C durante 2 h una solución de formiato de etilo puro (5 ml) que contiene la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del
50 ejemplo 11, paso (a) (0,4 g, 1 mmoles). Se concentra la mezcla con vacío, se disuelve en ácido acético acuoso del 50% y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal monoácido trifluoracético del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₃N₅O₃ = 428,27; hallado = 428,2. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 1,4 min.

55 Ejemplo 14

Síntesis de la 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

60 a. Obtención de la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido (S)-1-(bencil-metil-amino)-3-cloropropan-2-ol

Se disuelven la N-bencilmetilamina (13,95 ml, 108,1 mmoles) y el (S)-2-clorometiloxirano, también llamado (S)-epiclorhidrina (8,48 ml, 108,1 mmoles) en hexano (40 ml) y se agitan durante 16 h. Se somete la solución a cromatografía flash (SiO₂, eluyendo con un 10% de metanol/90% de diclorometano). Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado en forma de aceite (19,7 g). RMN-H¹ (DMSO-d₆, 299,96 MHz): δ (ppm) = 2,01 (s, 3H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,21-3,5 (m, 3H), 3,53-3,6 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,0-7,25 (m, 5H). (m/z): [M+H]⁺ calculado para el C₁₁H₁₆ClNO = 214,10; hallado = 214,1.

ES 2 347 265 T3

b. Obtención del ((S)-3-cloro-2-hidroxipropil)metil-carbamato de tert-butilo

Se disuelve el (S)-1-(bencil-metil-amino)-3-cloro-propan-2-ol, producto del paso anterior (8,4 g, 39,3 mmoles) en acetato de etilo (75 ml) y después se le añaden el dicarbonato de di-tert-butilo (9,3 g, 43,23 mmoles) y el hidróxido de paladio (2,5 g). Se agita la mezcla durante 12 h con presión de hidrógeno (60 atm). Se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite® y se concentra a sequedad a presión reducida. Se filtra el aceite resultante a través de gel de sílice, se eluye con hexano, después con diclorometano, finalmente con éter de dietilo. Se concentra la fase etérea, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado (7,1 g) en forma de aceite. RMN-¹H (DMSO-d₆, 299,96 MHz): δ (ppm) = 1,35-1,46 (s, 9H), 2,81-2,85 (s, 3H), 2,95-3,1 (m, 1H), 3,3-3,6 (m, 3H), 3,67-3,85 (m, 1H), 5,25-5,4 (m, 1H). (m/z): [M+H-Boc]⁺ calculado para C₉H₁₈ClNO₃ = 123,10; hallado = 123,1.

c. Obtención de la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de la sal monoácido trifluoracético de la {(1S, 3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (1,3 g, 3,0 mmoles) en 12 ml de metanol se le añaden la diisopropiletilamina (1,57 ml, 9,0 mmoles) y el ((S)-3-cloro-2-hidroxipropil)metilcarbamato de tert-butilo, producto del paso anterior (1 g, 4,49 mmoles). Se agita la mezcla a 90°C durante 32 h y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite amarillo pálido, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado (1,2 g).

d. Obtención de la {(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Se disuelve la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, el producto del paso anterior, en 10 ml de diclorometano y después se le añade el ácido trifluoracético (10 ml). Se agita la mezcla durante 10 min y se concentra con vacío. Se lava con éter el material concentrado y se seca con vacío, obteniéndose la sal bisácido trifluoracético del compuesto intermedio epigrafiado, que se emplea para el paso siguiente sin más tratamiento.

e. Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución enfriada de diclorometano (4 ml) que contiene el producto del paso anterior (0,54 g, 0,86 mmoles) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,448 ml, 3 mmoles) y después el cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml, 0,9 mmoles). Se agita la mezcla en un baño de hielo durante 1 h, después se trata con agua y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en ácido acético acuoso del 50% y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal monoácido trifluoracético del compuesto epigrafiado. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₅N₅O₄S = 478,25; hallado = 478,2. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 3,0 min.

Ejemplo 15

Síntesis de la {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-[(piridina-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. Obtención de la {(1S,3R,5R)-8-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-hidroxi-Propil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

En un matraz de 250 ml se agita a 22°C una solución en etanol (100 ml) de la {(1S,3R,5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (3,15 g, 10 mmoles). Se le añade la 2-oxiranilmetil-isoindol-1,3-diona, también llamada epoxipropilftalimida (3,07 g, 15 mmoles) y se calienta la solución a 80°C durante 48 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade acetato de etilo (200 ml). Una vez terminados los lavados acuosos con una solución saturada de NaHCO₃ y una solución saturada de NaCl se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después de filtrar se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose el compuesto intermedio epigrafiado (5,5 g) en forma de sólido amarillo. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₅O₄ = 516,26; hallado = 516,5. Tiempo de retención (HPLC analítica: MeCN del 10 al 70% en H₂O durante 6 min) = 3,18 min.

b. Obtención de la [(1S,3R,5R)-8-(2-hidroxi-3-metil-aminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

En un matraz de 250 ml se agita a 22°C una solución en etanol (80 ml) de la {(1S,3R,5R)-8-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-hidroxi-Propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del paso anterior (3,0 g, 5,8 mmoles). Se añade una solución de hidrazina pura (3,07 g, 15 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra para separar el material insoluble. Por concentración con vacío del líquido filtrado se obtiene el compuesto intermedio epigrafiado (2,5 g) en forma de sólido amarillo. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₅O₄ = 386,26; hallado = 386,2. Tiempo de retención (HPLC analítica: MeCN del 10 al 70% en H₂O durante 6 min) = 1,85 min.

ES 2 347 265 T3

c. *Síntesis de la ((1S,3R,5R)-8-{2-hidroxi-3-[(piridina-4-carbonil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

5 A una solución agitada de la [(1S,3R,5R)-8-(2-hidroxi-3-metilaminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del
ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del paso anterior (42 mg, 0,10 mmoles) en diclorometano (5 ml)
enfriada a 0°C se le añaden el cloruro del ácido piridina-4-carboxílico (21 mg, 0,12 mmoles) en forma sólida y la
diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmoles) con una micropipeta. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 5
min, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Se concentra con vacío, se diluye con ácido
acético acuoso del 50% (1,5 ml) y se purifica por HPLC preparativa (gradiente del 5 al 75%), obteniéndose la sal
10 monoácido trifluoracético del compuesto epigrafiado (22 mg) en forma de sólido blanco. (m/z): [M+H]⁺ calculado
para C₂₇H₃₄N₆O₃ = 491,28; hallado = 491,1. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 1,91 min.

Ejemplo 16

15 *Síntesis de la [(1S,3R,5R)-8-(3-formilamino-2-hidroxi-propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-amida del ácido 1-iso-propil-1H-indazol-3-carboxílico*

20 A una solución de la ((1S,3R,5R)-8-{2-hidroxi-3-[(piridina-4-carbonil)amino]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)
amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, producto del ejemplo 15 (42 mg, 0,10 mmoles) en DMF (5
ml) se le añade el formiato de etilo (0,01 ml, 1,2 mmoles) con una micropipeta. Se sella el matraz de la mezcla
reaccionante y se agita a 80°C durante 16 h. Se concentra con vacío, se diluye con ácido acético acuoso del 50%
(1,5 ml) y se purifica por HPLC preparativa (gradiente del 5 al 75%), obteniéndose la sal monoácido trifluoracético
del compuesto epigrafiado (35 mg) en forma de sólido blanco, (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₁N₅O₃ = 414,25;
25 hallado = 414,1. Tiempo de retención (HPLC analítica) = 2,04 min.

Ejemplo 17

30 *Compuestos de la invención*

Aplicando los procedimientos de los ejemplos 1-16 y variantes de los mismos se obtienen los compuestos de la
tabla de I a X que se caracterizan por sus espectros de masas. Las tablas contienen compuestos que se obtienen en
forma de estereoisómeros puros, se marca la quiralidad del átomo de carbono con un asterisco, que se indica en la
35 columna encabezada por un asterisco. En los compuestos de las tablas de I a X, el grupo indazol-carboxamida tiene la
configuración endo con respecto al grupo azabicyclo-octano.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

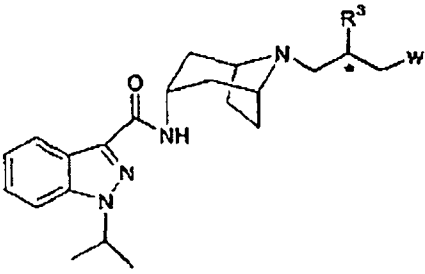
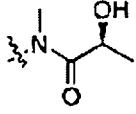
50

55

60

65

TABLA I

						
No.	R ³	.	W	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
1	OH		N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OH	C ₂₄ H ₃₇ N ₅ O ₃	444.30	444.2
2	OH		N(CH ₃)CH ₂ C(O)NH ₂	C ₂₄ H ₃₆ N ₆ O ₃	457.29	457.2
3	OH		N(CH ₃)(CH ₂) ₂ CN	C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O ₂	453.30	453.2
4	OH		N(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₅ H ₃₉ N ₅ O ₃	458.32	458.3
5	OH		N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -piridin-2-ilo	C ₂₉ H ₄₀ N ₆ O ₂	505.33	505.3
6	OH		N(CH ₂ CH ₂ OH)(CH ₂) ₂ OH	C ₂₅ H ₃₉ N ₅ O ₄	474.31	474.3
7	OH		N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₇ H ₄₃ N ₅ O ₄	502.34	502.3
8	OH		N(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	C ₂₆ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	535.31	535.4
9	OCH ₃		N(CH ₃)(CH ₂) ₂ CN	C ₂₆ H ₃₈ N ₆ O ₂	467.32	467.2
10	OH		N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₃₅ N ₅ O ₄ S	478.25	478.2
11	OH		N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₄	442.28	442.2
12	OH		N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₃₈ N ₆ O ₃	471.31	471.2
13	OH		N(CH ₃)C(O)OCH ₃	C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₄	458.28	458.2
14	OH		N(CH ₃)C(O)-piridin-4-ilo	C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₃	505.29	505.2
15	OH		N(CH ₃)C(O)H	C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₃	428.27	428.2
16	OH		N(CH ₃)C(O)NHCH ₃	C ₂₄ H ₃₆ N ₆ O ₃	457.29	457.2
17	OH		N(CH ₃)C(O)NH ₂	C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₃	443.28	443.2
18	OH			C ₂₅ H ₃₇ N ₅ O ₄	472.29	472.2

ES 2 347 265 T3

TABLA 1 (continuación)

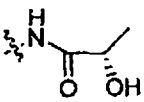
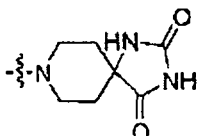
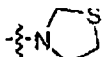
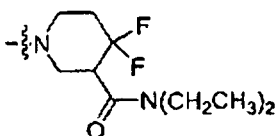
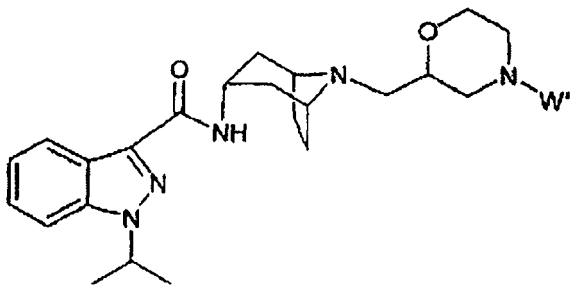
No.	R ³	*	W	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
19	OH		NHC(O)-piridin-4-ilo	C ₂₇ H ₃₄ N ₆ O ₃	491.28	491.1
20	OH		NHC(O)OCH ₃	C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₄	444.26	444.2
21	OH		NHC(O)CH ₃	C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₃	428.27	428.1
22	OH		NHS(O) ₂ -1-metilimidazol-4-ilo	C ₂₅ H ₃₅ N ₇ O ₄ S	530.26	530.1
23	OH		NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₃ H ₃₆ N ₆ O ₄ S	493.26	493.1
24	OH		NHC(O)N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₃₆ N ₆ O ₃	457.29	457.2
25	OH		NHC(O)NHCH ₃	C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₃	443.28	443.2
26	OH		NHC(O)NH ₂	C ₂₂ H ₃₂ N ₆ O ₃	429.26	429.1
27	OH		NHC(O)H	C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O ₃	414.25	414.1
28	OH			C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₄	458.28	458.2
29	OH	R	N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₃₅ N ₅ O ₄ S	478.25	478.2
30	OH	S	N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₃₅ N ₅ O ₄ S	478.25	478.2
31	OH	R	N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₃	442.28	442.2
32	OH	S	N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₄	442.28	442.2
33	OH		NHS(O) ₂ -piridin-3-ilo	C ₂₆ H ₃₄ N ₆ O ₄ S	527.25	527.2
34	OH		NHS(O) ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₃₃ N ₅ O ₄ S	464.24	464.2
35	OH			C ₂₈ H ₃₉ N ₇ O ₄	538.32	538.4
36	OH			C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₂ S	458.26	458.2
37	OH			C ₃₁ H ₄₆ F ₂ N ₆ O ₃	589.37	589.4

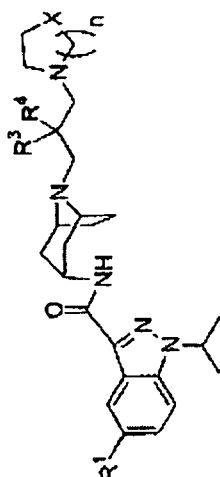
TABLA II



No.	W'	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
1	$(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$	$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_4$	513.32	513.2
2	$(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$	561.32	561.2
3	$(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$	470.32	470.2
4	$(\text{CH}_2)_2$ -pirrol-1-ilo	$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2$	505.33	505.2
5	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$	547.31	547.2
6	$(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4$	527.34	527.3
7	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$	511.34	511.3
8	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$	483.31	483.2
9	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_3$	525.36	525.3
10	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$	456.30	456.2
11	$(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$	508.29	508.2
12	$(\text{CH}_2)_2\text{CN}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2$	465.30	465.2
13	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$	497.33	497.2
14	CH_2CN	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$	451.28	451.2
15	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$	469.29	469.2
16	$\text{CH}(\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3$	522.32	522.2
17	$\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	490.25	490.2
18	$\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$	470.28	470.2
19	$\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	544.22	544.1
20	$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$	454.28	454.2

Tabla III

No.	R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ hallado
1	H	OH	H	2	S	C ₂₅ H ₃₇ N ₅ O ₂ S	472.28	472.2
2	H	OH	H	2	N-piridin-2-ilo	C ₃₀ H ₄₁ N ₇ O ₂	532.34	532.3
3	H	OH	H	2	NCH ₂ -piridin-4-ilo	C ₃₁ H ₄₃ N ₇ O ₂	546.36	546.3
4	H	OH	H	2	N-pirimidin-2-ilo	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₂	533.34	533.3
5	H	OH	H	2	N-piridin-4-ilo	C ₃₃ H ₄₁ N ₇ O ₂	532.34	532.3
6	H	OH	H	2	NC(O)-tetrahydrofuran-2-ilo	C ₃₁ H ₄₃ N ₆ O ₄	553.35	553.3
7	H	OH	H	2	NCH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ O ₃	540.37	540.3
8	H	OH	H	2	NCH ₂ -tetrahydrofuran-2-ilo	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₃	539.37	539.3
9	H	OH	H	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₄ S	533.29	533.3
10	H	OH	H	2	NC(O)OCH ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.3
11	H	OH	H	2	NCH ₂ C(O)-morfolin-4-ilo	C ₂₈ H ₄₇ N ₇ O ₄	582.38	582.3
12	H	OH	H	3	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.4
13	H	OH	H	2	NS(O) ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.2
14	H	OH	H	2	NS(O) ₂ CH ₂ -dichloroetano	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₄ S	615.37	615.4
15	H	OH	H	2	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₇ H ₄₃ N ₇ O ₄ S	582.32	582.4
16	H	OH	H	2	NS(O) ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	581.32	581.4
17	H	OH	H	2	NS(O) ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₆ S ₂	611.27	611.2



(continuación)

No.	R ¹	R ³	*	R ⁴	n	X	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ hallado
18	H	OH		H	2	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₄₃ N ₇ O ₃	526.35	526.4
19	H	OCH ₃		H	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.2
20	H	OH	R	H	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₃ N ₆ O ₄ S	533.29	533.5
21	H	OH		H	2	NC(O)OCH ₃	C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₄	513.32	513.4
22	H	OH		H	2	S(O) ₂	C ₂₅ H ₃₇ N ₅ O ₄ S	504.27	504.2
23	H	OH	S	H	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₃ N ₆ O ₄ S	533.29	533.5
24	H	OH		H	2	NS(O) ₂ CH ₂ CF ₃	C ₂₇ H ₃₉ F ₃ N ₆ O ₄ S	601.28	601.2
25	H	OH		CH ₃	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₃ N ₆ O ₄ S	547.31	547.6
26	Br	OH	S	H	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₃₉ BrN ₆ O ₄ S	611.20	611.4
27	H	OH		CH ₃	2	NC(O)OCH ₃	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.2
28	H	OC(O)N(CH ₃) ₂		H	2	NC(O) ₂ terahydrofuran-2-ilo	C ₃₃ H ₄₉ N ₇ O ₅	624.39	624.4
29	H	OC(O)N(CH ₃) ₂		H	2	S(O) ₂	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₅ S	575.30	575.2
30	H	OC(O)N(CH ₃) ₂		H	2	NC(O)OCH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₇ O ₅	584.36	584.2
31	H	OC(O)N(CH ₃) ₂		H	2	NC(O)CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₇ O ₄	568.36	568.4
32	H	OC(O)N(CH ₃) ₂		H	2	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₈ N ₈ O ₄	597.39	597.4
33	H	OH		H	2	NC(O)NH ₂	C ₂₈ H ₃₉ N ₇ O ₃	498.32	498.2
34	H	OH		H	2	NC(O)NHCH ₃	C ₂₇ H ₄₁ N ₇ O ₃	512.34	512.4
35	H	OC(O)NHCH ₃	R	H	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₃ N ₇ O ₅ S	590.31	590.6
36	H	OC(O)NHCH ₃	S	H	2	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₃ N ₇ O ₅ S	590.31	590.6

Tabla IV

No.	R ³	R ⁴	n'	X	*	**	R ^{6a}	R ^{7a}	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ hallado
1	OH	H	0	C(O)N(CH ₃) ₂	S		H	H	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₃	511.34	511.3
2	OH	H	1	OCH ₃	S		H	H	C ₂₁ H ₄₁ N ₅ O ₃	484.33	484.3
3	OH	H	0	piridin-4-ilo			H	H	C ₃₀ H ₄₀ N ₆ O ₂	517.33	517.3
4	OH	H	0	C(O)NH ₂	R		H	H	C ₂₆ H ₃₈ N ₆ O ₃	483.31	484.3
5	OH	H	0	C(O)NHC(CH ₃) ₃	S		F	F	C ₃₀ H ₄₄ F ₂ N ₆ O ₄	575.35	575.2
6	OH	H	0	C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	S	S	F	H	C ₃₀ H ₄₅ FN ₆ O ₃	557.36	557.2
7	OH	H	0	C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	S		F	F	C ₃₂ H ₄₄ F ₂ N ₆ O ₃	575.35	575.4
8	OH	H	0	C(O)NHC(CH ₃) ₃	S	S	F	H	C ₃₀ H ₄₅ FN ₆ O ₃	557.36	557.4
9	OCH ₃	H	0	C(O)NH ₂	R		H	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₃	497.33	497.4
10	OH	CH ₃	0	C(O)NH ₂	R		H	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₃	497.33	497.4
11	OH	CH ₃	0	C(O)N(CH ₃) ₂	R		H	H	C ₂₉ H ₄₄ N ₆ O ₃	525.36	525.4
12	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	0	C(O)NH ₂	R		H	H	C ₂₈ H ₄₃ N ₇ O ₄	554.35	554.2
13	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	0	C(O)N(CH ₃) ₂	S		H	H	C ₃₁ H ₄₇ N ₇ O ₄	582.38	582.4
14	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	1	OH	S		H	H	C ₂₉ H ₄₄ N ₆ O ₅	541.35	541.4

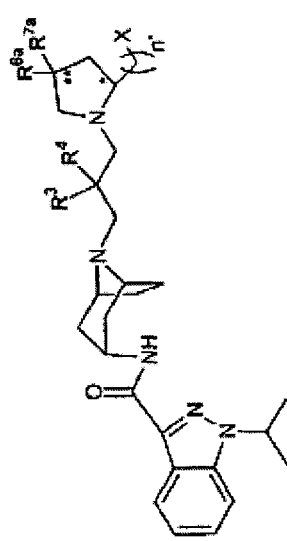
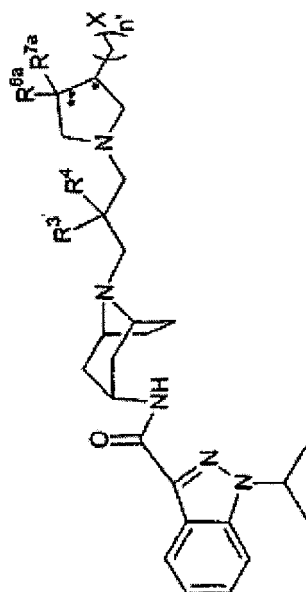
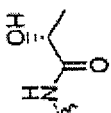
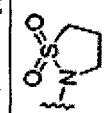


Tabla V

No.	R ³	R ⁴	n'	X	*	**	R ^{6a}	R ^{7a}	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ hallado
1	OH	H	0	N(CH ₃)C(O)CH ₃			H	H	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₃	511.34	511.3
2	OH	H	0	NHC(O)CH ₃	R		H	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₃	497.33	497.4
3	OH	H	0	NHC(O)CH ₃	S		H	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₃	497.33	497.4
4	OH	H	0	NHS(O) ₂ CH ₃	R		H	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₄ S	533.29	533.2
5	OH	H	0	NHS(O) ₂ CH ₂ CH ₃	R		H	H	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.2
6	OH	H	0	NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	R		H	H	C ₂₇ H ₄₃ N ₇ O ₄ S	562.32	562.2
7	OH	H	0	NHS(O) ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	R		H	H	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₄ S	615.37	615.4
8	OH	H	1	NHS(O) ₂ CH ₃			H	H	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.2
9	OH	H	1	NHS(O) ₂ CH ₂ CH ₃			H	H	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	561.32	561.2
10	OH	H	1	NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂			H	H	C ₂₈ H ₄₅ N ₇ O ₄ S	576.34	576.4
11	OH	H	1	NHS(O) ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃			H	H	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₆ S ₂	625.29	625.2
12	OCH ₃	H	0	N(CH ₃)C(O)CH ₃			H	H	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₃	525.36	525.4
13	OH	H	1	NHC(O)OCH ₃			H	H	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.4
14	OH	H	0	NHC(O)OCH ₃			H	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₄	513.32	513.4
15	OH	H	0	NHC(O)N(CH ₃) ₂			H	H	C ₂₈ H ₄₃ N ₇ O ₃	526.35	526.4



(continuación)

No.	R ³	R ⁴	n'	X	*	**	R ^{6a}	R ^{7a}	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ hallado
16	OH	H	0	NHC(O)CH ₃			H	H	C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₃	497.33	497.4
17	OH	H	0	NHC(O)CF ₃	R		H	H	C ₂₇ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₃	551.30	551.2
18	OH	H	0	NHC(O)CF ₃	S		H	H	C ₂₇ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₃	551.30	551.2
19	OH	H	0	NHC(O)CF ₃	S		H	H	C ₂₇ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₃	551.30	551.2
20	OH	H	0	N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃			H	H	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.2
21	OH	H	0	N(CH ₃)S(O) ₂ N(CH ₃) ₂			H	H	C ₂₈ H ₄₅ N ₇ O ₄ S	576.34	576.2
22	OH	CH ₃	0	N(CH ₂ CH ₃)C(O)CH ₃			H	H	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₃	539.37	539.4
23	OH	H	0	N(CH ₃)C(O)OCH ₃			H	H	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.2
24	OH	H	0	N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂			H	H	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ O ₃	540.37	540.4
25	OH	H	1	NHC(O)N(CH ₃) ₂			H	H	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ O ₃	540.37	540.4
26	OH	H	0	NHS(O) ₂ CH ₃			H	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₄ S	533.29	533.2
27	OH	H	0				H	H	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.4
28	OH	H	0	NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂			H	H	C ₂₇ H ₄₃ N ₇ O ₄ S	582.32	582.4
29	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	0	N(CH ₂ CH ₃)C(O)CH ₃			H	H	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₄	596.39	596.2
30	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	0	N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃			H	H	C ₃₀ H ₄₇ N ₇ O ₅ S	618.35	618.4
31	OH	H	0	N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	S	S	H	OH	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₅ S	563.30	563.2
32	OH	H	0	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	S	S	H	OH	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₅	543.33	543.4
33	OH	H	0	N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂	S	S	H	OH	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ O ₄	556.36	556.4
34	OH	H	0	OC(O)N(CH ₃) ₂			H	H	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.2
35	OH	H	0				H	H	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	559.31	559.3

ES 2 347 265 T3

TABLA VI

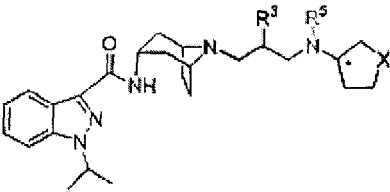
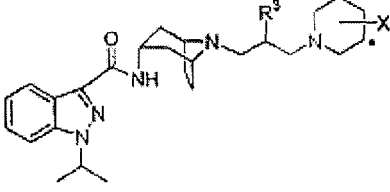
							
No.	R ³	R ⁵	*	X	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
1	OH	CH ₃		S(O) ₂	C ₂₆ H ₃₉ N ₆ O ₄ S	518.28	518.2
2	OH	CH ₃		NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.4
3	OH	CH ₃		NC(O)OCH ₃	C ₂₃ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.4
4	OH	CH ₃		NC(O)N (CH ₃) ₂	C ₂₉ H ₄₅ N ₇ O ₃	540.37	540.4
5	OH	CH ₃		NS (O) ₂ CH ₂ CH ₂	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	561.32	561.8
6	OC(O)N (CH ₃) ₂	CH ₃		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₇ N ₇ O ₅ S	618.35	618.4
7	OH	CH ₂ CH ₂ OH		S(O) ₂	C ₂₇ H ₄₁ N ₆ O ₅ S	548.29	548.2
8	OH	CH ₃		NC(O)CH ₃	C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₃	511.34	511.4
9	OH	CH ₃	R	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.2

TABLA VII

						
No.	R ³	X	*	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
1	OH	4-OH		C ₂₆ H ₃₉ N ₅ O ₃	470.32	470.3
2	OH	4-pirrolidin-1-ilo		C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₂	523.38	523.3
3	OH	4-N(CH ₃) ₂ (O) ₂ CH ₃		C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	561.32	561.2
4	OH	3-NHS(O) ₂ CH ₃	S	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.4
5	OH	3-NHS(O) ₂ CH ₂ -S (O) ₂ CH ₃	S	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₆ S ₂	625.29	625.2

ES 2 347 265 T3

TABLA VII (continuación)

No.	R ³	X	*	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
6	OH	3-C(O)NH ₂		C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₃	487.33	487.4
7	OH	4-NHS(O) ₂ CH ₃		C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.2
8	OH	3-NHC(O)CH ₃		C ₂₆ H ₄₂ N ₆ O ₃	511.34	511.4
9	OH	3-NHC(O)OCH ₃		C ₂₆ H ₄₂ N ₆ O ₄	527.34	527.4
10	OH	3-NHC(O)N(CH ₃) ₂		C ₂₆ H ₄₅ N ₇ O ₃	540.37	540.4
11	OH	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃		C ₂₅ H ₄₄ N ₆ O ₃	525.36	525.4
12	OH	3-N(CH ₃)C(O) OCH ₃		C ₂₅ H ₄₄ N ₆ O ₄	541.35	541.4
13	OH	3-N(CH ₃)S (O) ₂ CH ₃		C ₂₆ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	561.32	561.4
14	OH	3-OC(O)N(CH ₃) ₂		C ₂₆ H ₄₄ N ₆ O ₄	541.35	541.4
15	OH	3-NHS(O) ₂ CH ₃		C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	547.31	547.4
16	OH	3-NHS(O) ₂ N (CH ₃) ₂	S	C ₂₆ H ₄₅ N ₇ O ₄ S	576.34	576.3
17	OH	3-NHS(O) ₂ CH (CH ₃) ₂	S	C ₂₆ H ₄₆ N ₆ O ₄ S	575.34	575.3
18	OH	3-NHS (O) ₂ CH ₂ CH ₃	S	C ₂₆ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	561.32	561.2
19	OC(O)N(CH ₃) ₂	3-C(O)N (CH ₂ CH ₃) ₂		C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₄	624.43	624.4
20	OC(O)N(CH ₃) ₂	3-C(O)NH ₂		C ₃₂ H ₄₅ N ₇ O ₄	568.36	568.4
21	OC(O)N(CH ₃) ₂	4-OH		C ₂₆ H ₄₄ N ₆ O ₄	541.35	541.4
22	OC(O)N(CH ₃) ₂	4-{2-oxopirrolidin- 1-ilo}		C ₃₂ H ₄₅ N ₇ O ₄	608.39	608.4
23	OH	3-N(CH ₃)S(O) ₂ N (CH ₃) ₂		C ₂₆ H ₄₇ N ₇ O ₄ S	590.35	590.4
24	OH	3-N(CH ₃)C(O)N (CH ₃) ₂		C ₃₀ H ₄₇ N ₇ O ₃	554.38	554.4
25	OH	2-C(O)NH ₂		C ₂₇ H ₄₀ N ₆ O ₃	487.33	488.2
26	OH	3-NHS(O) ₂ N (CH ₃) ₂		C ₂₆ H ₄₅ N ₇ O ₄ S	576.34	576.2

TABLA VIII

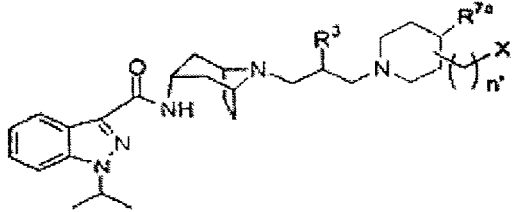
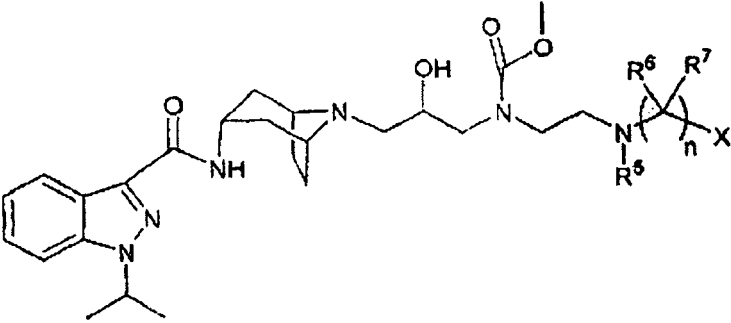
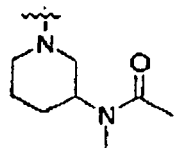
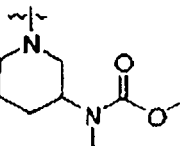
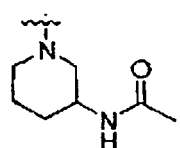
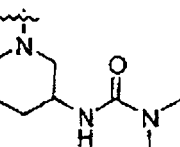
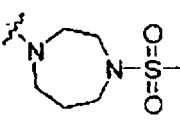
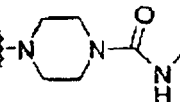
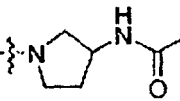
							
No.	R ³	(CH ₂) _{n'}	X	R ^{7a}	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
1	OH	2-CH ₂	OH	H	C ₂₇ H ₄₁ N ₅ O ₃	484.33	484.3
2	OH	2-(CH ₂) ₂	OH	H	C ₂₈ H ₄₃ N ₅ O ₃	498.35	498.3
3	OH	4-(CH ₂) ₂	OH	H	C ₂₈ H ₄₃ N ₅ O ₃	498.35	498.3
4	OH	4-CH ₂	NHS(O) ₂ CH ₃	OH	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₅ S	577.32	577.2
5	OCH ₃	4-CH ₂	NHS(O) ₂ CH ₃	H	C ₂₉ H ₄₆ N ₆ O ₄ S	575.35	575.2
6	OH	4-CH ₂	N(CH ₃)S (O) ₂ CH ₃	H	C ₂₉ H ₄₆ N ₆ O ₄ S	575.34	575.4
7	OH	4-CH ₂	NHS(O) ₂ CH ₃	H	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	561.32	561.2
8	OC(O)N (CH ₃) ₂	4-CH ₂	NHS(O) ₂ CH ₃	H	C ₃₁ H ₄₉ N ₇ O ₅ S	632.36	632.4
9	OC(O)N (CH ₃) ₂	2-CH ₂	OH	H	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₄	555.37	555.4

Tabla IX

No.	R ³	R ⁴	q'	Q	*	(CH ₂) _n	X	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ hallado
1	OH	H	2	S		enlace	3-C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₃ S	571.35	571.3
2	OH	H	1	S	R	enlace	4-C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	C ₂₉ H ₄₄ N ₆ O ₃ S	557.33	557.4
3	OH	H	2	O		2-CH ₂	NHS(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₂ N ₆ O ₃ S	563.30	563.2
4	OH	H	2	O		3-CH ₂	N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₃ S	577.32	577.2
5	OH	CH ₃	2	O		2-CH ₂	NHS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₄ N ₆ O ₃ S	577.32	577.2
6	OH	H	2	O		3-CH ₂	OH	C ₂₆ H ₃₈ N ₆ O ₄	486.31	486.4
7	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	2	O		3-CH ₂	OH	C ₂₉ H ₄₄ N ₆ O ₅	557.35	557.4

TABLA X

				
No.	$-N(R^5)(CR^6R^7)_n-X$	Fórmula molecular	[M+H] calculado	[M+H] hallado
1		$C_{33}H_{51}N_7O_5$	626.41	626.4
2		$C_{33}H_{51}N_7O_6$	642.40	642.4
3		$C_{32}H_{49}N_7O_5$	612.39	612.4
4		$C_{33}H_{52}N_8O_5$	641.42	641.4
5		$C_3 \cdot H_{49}N_7O_6S$	648.36	648.4
6		$C_{31}H_{49}N_8O_5$	613.38	613.4
7		$C_{31}H_{47}N_7O_5$	598.37	598.4

Ejemplo 18

*Ensayo de fijación de radioligando sobre los receptores humanos de la 5-HT_{4(c)}*5 a. *Preparación de membrana 5-HT_{4(c)}*

En frascos T-225 se cultivan células HEK-293 (riñón embrionario humano) transfectadas de modo estable con el DNA del receptor de la 5-HT_{4(c)} humana ($B_{max} = \sim 6,0$ pmoles/mg de proteína, según se determina efectuando un ensayo de fijación de radioligando a membrana GR113808-[H³]) en un medio denominado Dulbecco's Modified
 10 Eagles Medium (DMEM) que contiene 4,500 mg/l de D-glucosa y clorhidrato de piridoxina (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, n° de cat. 11965) suplementado con un 10% suero fetal bovino (FBS) (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 10437), 2 mM L-glutamina y (100 unidades) penicilina (100 µg), estreptomycin/ml (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 15140) en un incubador humidificado con una atmósfera del 5% de CO₂, a 37°C. Se cultivan las células con presión de selección continua mediante la adición de 800 µg/ml geneticina (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat.
 15 10131) al medio.

Se cultivan las células hasta una confluencia aproximada del 60-80% (< 35 pasajes de subcultivo). 20-22 horas antes de la recolección se lavan las células dos veces y se alimentan con DMEM libre de suero. Todos los pasos de la preparación de la membrana se realizan sobre hielo. Se levanta la monocapa celular por ligera agitación mecánica y
 20 trituración con una pipeta de 25 ml. Se recogen las células por centrifugación a 1000 rpm (5 min).

Para la preparación de la membrana, se resuspenden los culotes de las células en ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico 50 mM enfriado con hielo, de pH 7,5 (tampón de preparación de membrana) (40 ml/rendimiento celular total de 30-40 frascos T225) y se homogeneizan en un disruptor Polytron (ajuste 19, 2 x 10 s) sobre hielo.
 25 Se centrifugan los materiales homogeneizados resultantes a 1200 g a 4°C durante 5 min. Se desecha el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 40.000 g (20 min). Se lava el culote una vez por resuspensión en el tampón de preparación de la membrana y centrifugación a 40.000 (20 min). Se resuspende el culote final en HEPES 50 mM, pH 7,4 (tampón de ensayo) (equivalente a 1 frasco T225/1 ml). Se determina la concentración de proteína de la suspensión de membrana por el método de Bradford (Bradford, 1976). Se almacenan las membranas divididas en partes alícuotas
 30 y congeladas a -80°C.

b. *Ensayos de fijación de radioligando*

Se realizan los ensayos de fijación de radioligando en placas de ensayo de polipropileno de 96 hoyos profundos de 1,1 ml (Axygen) en un volumen total de ensayo de 400 µl que contiene 2 µg de proteína de membrana en HEPES 50 mM de pH 7,4, que contiene un 0,025% de albúmina de suero bovino (BSA). Los estudios de fijación de saturación para determinar los valores K_d del radioligando se realizan empleando la GR113808-[H³] (Amersham Inc., Bucks, UK, n° de cat. TRK944; actividad específica ~82 Ci/mmoles) en 8-12 concentraciones diferentes comprendidas entre 0,001 nM y 5,0 nM. Los ensayos de desplazamiento para determinar los valores pK_i de los compuestos se realizan
 40 con GR113808-[H³] en una concentración de 0,15 nM y once concentraciones diferentes del compuesto comprendidas entre 10 pM-100 µM.

Los compuestos a ensayar se reciben en forma de soluciones patrón 10 mM en DMSO y se diluyen a 400 mM en HEPES 50 mM de pH 7,4 a 25°C, que contiene un 0,1% de BSA y entonces se realizan diluciones en serie (1:5) con
 45 el mismo tampón. Se determina la fijación no específica en presencia de GR113808 1 µM no marcado. El material ensayado se incuba a temperatura ambiente durante 60 min y después se terminan las reacciones de fijación mediante una filtración rápida a través de placas de fibra de vidrio GF/B de 96 hoyos (Packard BioScience Co., Meriden, CT) preimpregnadas con un 0,3% de polietilimina. Se lavan las placas de filtro tres veces con tampón de filtración (HEPES 50 mM enfriado con hielo, de pH 7,4), para eliminar la radiactividad no fijada. Se secan las placas, se añaden
 50 a cada hoyo 35 µl de líquido de centelleo Microscint-20 liquid (Packard BioScience Co., Meriden, CT) y se realiza un recuento de las placas en un contador de centelleo llamado Packard Topcount liquid scintillation counter (Packard Bio-Science Co., Meriden, CT).

Se analizan los datos de fijación mediante un análisis de regresión no lineal del paquete informático llamado Graph-Pad Prism Software package (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) empleando un modelo de 3 parámetros para la competencia de un sitio. Se establece como fondo (mínimo de la curva) el valor de la fijación no específica, determinado en presencia de GR113808 1 µM. Se calculan los valores K_i de los compuestos ensayados, en Prism, a partir de los valores IC_{50} del mejor ajuste y del valor K_d del radioligando, empleando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, Biochemical Pharmacology 22, 3099-108, 1973): $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_d)$ en la que [L] = concentración de GR113808-[H³]. Los resultados se expresan en forma de logaritmo decimal negativo de los valores K_i , pK_i .
 60

Los compuestos ensayados que en este ensayo tienen un valor pK_i mayor, tienen también una mayor afinidad de fijación para con el receptor de 5-HT₄. Los compuestos de la invención que se han sometido a este ensayo tienen un valor pK_i comprendido entre aprox. 6,9 y 9,5, comprendido típicamente entre 7,0 y 8,6.

65

Ejemplo 19

Ensayo de fijación del radioligando sobre los receptores humanos de la 5-HT_{3A}: determinación de la selectividad del subtipo de receptor

5

a. Preparación de membrana 5-HT_{3A}

Se obtienen las células HEK-293 (riñón embrionario humano) transfectadas de modo estable con el cDNA del receptor de la 5-HT_{3A} humana del Dr. Michael Bruess (Universidad de Bonn, RFA) (B_{max} = ~9,0 pmoles/mg de proteína, según se determina efectuando el ensayo de fijación de radioligando GR65630-[H³] sobre membrana). Se cultivan las células en frascos T-225 o en instalaciones celulares en un 50% del medio Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, n° de cat. 11965) y un 50% del medio Ham's F12 (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 11765) suplementado con un 10% de suero fetal bovino (FBS) inactivado térmicamente (Hyclone, Logan UT, n° de cat. SH30070,03) y (50 unidades) de penicilina (50 µg) estreptomycin/ml (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 15140) en un incubador humidificado que tiene un 5% de CO₂, a 37°C.

Se cultivan las células hasta una confluencia aproximada del 70-80% (< 35 pasajes de subcultivo). Todos pasos de la preparación de membrana se realizan sobre hielo. Para recolectar las células se aspira el medio y se enjuagan las células con solución salina tamponada con fosfato Dulbecco'2 libre de Ca²⁺, Mg²⁺ (dPBS). Se levanta la monocapa celular por suave agitación mecánica. Se recogen las células por centrifugación a 1000 rpm (5 min). Los siguientes pasos de la preparación de membrana se realizan con arreglo al método antes descrito para las membranas que expresan los receptores de la 5-HT_{4(c)}.

b. Ensayos de fijación de radioligando

25

Se realizan los ensayos de fijación de radioligando en placas de ensayo de polipropileno de 96 hoyos en un volumen total de ensayo de 200 µl que contiene 1,5-2 µg de proteína de membrana en HEPES 50 mM de pH 7,4, que contiene un 0,025% de tampón de ensayo BSA. Los estudios de fijación de saturación para determinar los valores K_d del radioligando se realizan empleando GR65630-[H³] (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA, n° de cat. NET1011, actividad específica ~85 Ci/mmoles) en doce concentraciones diferentes comprendidas entre 0,005 nM y 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los pK_i de los compuestos se realizan con GR65630-[H³] en una concentración 0,50 nM y once concentraciones diferentes de compuesto comprendidas entre 10 pM y 100 µM. Los compuestos se reciben en forma de soluciones patrón 10 mM en DMSO (ver sección 3.1), se diluyen hasta 400 µM en HEPES 50 mM de pH 7,4 a 25°C, que contiene un 0,1% de BSA y entonces se realizan las diluciones en serie (1:5) con el mismo tampón. La fijación no específica se determina en presencia de MDL72222 10 µM no marcado. El material ensayado se incuba a temperatura ambiente durante 60 min y después se terminan las reacciones de fijación mediante una filtración rápida a través de placas de fibra de vidrio GF/B de 96 hoyos (Packard BioScience Co., Meriden, CT) preimpregnadas con un 0,3% de polietilénimina. Se lavan las placas de filtro tres veces con tampón de filtración (HEPES 50 mM enfriado con hielo, de pH 7,4), para eliminar la radiactividad no fijada. Se secan las placas, se añaden a cada hoyo 35 µl de líquido de centelleo Microscint-20 liquid (Packard BioScience Co., Meriden, CT) y se realiza un recuento de las placas en un contador de centelleo llamado Packard Topcount liquid scintillation counter (Packard Bio-Science Co., Meriden, CT).

Se analizan los datos de fijación mediante un análisis de regresión no lineal antes descrito, para los valores K_i. Se establece como fondo (mínimo de la curva) el valor de la fijación no específica, determinado en presencia de MDL72222 10 µM. La cantidad [L] de la ecuación de Cheng-Prussoff f se define como la concentración del GR65630-[H³].

La selectividad para con el subtipo de receptor de 5-HT₄ con respecto al subtipo de receptor de 5-HT₃ se calcula en forma de cociente K_i (5-HT_{3A})/K_i (5-HT_{4(c)}). Los compuestos de la invención sometidos a este ensayo tienen de forma típica una selectividad para el subtipo de receptor de la 5-HT₄/5-HT₃ comprendida aprox. entre 10 y 40.000, más típicamente entre 100 y 4000.

Ejemplo 20

Ensayo de placa rápida (flashplate) de acumulación de cAMP de células enteras con células HEK-293 que expresan los receptores de la 5-HT_{4(c)} humana

En este ensayo se determina la potencia funcional de un compuesto ensayado midiendo la cantidad del AMP cíclico producido cuando las células HEK-293, que expresan a los receptores de la 5-HT₄, se ponen en contacto con diferentes concentraciones de compuesto de ensayo.

a. Cultivo celular

65

Se preparan células HEK-293 (riñón embrionario humano) transfectadas de modo estable con el cDNA del receptor de la 5-HT_{4(c)} humana clonada, que expresan al receptor, en dos densidades diferentes: (1) en una densidad aprox. de 0,5-0,6 pmoles/mg de proteína, determinada con el ensayo de fijación de radioligando sobre membrana GR113808-

ES 2 347 265 T3

[H³] y (2) en una densidad aprox. de 6,0 pmoles/mg de proteína. Se cultivan las células en frascos T-225 en medio Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) que contiene 4.500 mg/l de D-glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 11965) suplementada con un 10% de suero fetal bovino (FBS) (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 10437) y (100 unidades) penicilina-(100 µg) estreptomycin/ml (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 15140) en un incubador 5 humidificado que tiene un 5% de CO₂ a 37°C. Se cultivan las células en condiciones de presión de selección continua mediante la adición de geneticina (800 µg/ml: GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 10131) al medio.

b. Preparación celular

10 Se cultivan las células hasta una confluencia aproximada del 60-80%. De veinte a veintidós horas antes del ensayo se lavan las células dos veces y se alimenta con DMEM sin suero que contiene 4.500 mg/l de D-glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 11965). Para recolectar las células se aspira el medio y se añaden a cada frasco T-225 10 ml de Versene (GIBCO-Invitrogen Corp., n° de cat. 15040). Se incuban las células a t.amb. durante 5 min y después se desalojan del frasco por agitación mecánica. Se transfiere la suspensión celular a un tubo de centrifuga 15 que contiene igual volumen de dPBS precalentado (37°C) y se centrifugan a 1000 rpm durante 5 min. Se desecha el líquido sobrenadante y se resuspende el culote en tampón de estimulación precalentado (37°C) (10 ml equivalente por 2-3 frascos de T-225). Esta vez se anota y se marca como tiempo cero. Se cuentan las células en un contador Coulter (cuenta superior a 8 µm, el rendimiento por frasco es de 1-2 x 10⁷ células/frasco). Se suspenden de nuevo las células hasta una concentración de 5 x 10⁵ células/ml en pre-tampón de estimulación precalentado (37°C) (suministrado en el 20 kit de la placa flash) y se preincuban a 37°C durante 10 min.

Los ensayos del cAMP se realizan en un formato de radioinmunoensayo empleando el sistema llamado Flashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System con cAMP-I¹²⁵ (SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), con arreglo a las instrucciones del fabricante.

25 Se cultivan y preparan las células del modo antes descrito. Las concentraciones finales de las células en este ensayo son de 25 x 10³ células/hoyo y el volumen final de ensayo es de 100 µl. Los compuestos a ensayar se reciben en forma de soluciones patrón 10 mM en DMSO, se diluyen a 400 mM con HEPES 50 mM de pH 7,4 a 25°C, que contiene un 0,1% de BSA y se realizan diluciones en serie (1:5) con el mismo tampón. Se efectúan los ensayos de acumulación del AMP cíclico con 11 concentraciones diferentes del compuesto, comprendidas entre 10 pM y 100 µM (concentraciones 30 finales de ensayo). En cada placa se incluye una curva de concentración 5-HT-respuesta (de 10 pM a 100 µM). Se incuban las células con agitación a 37°C durante 15 min y se termina la reacción por adición de 100 µl de tampón de detección enfriado con hielo (suministrado junto con el kit de la placa flash) a cada hoyo. Se sellan las placas y se incuban a 4°C durante una noche. Se cuantifica la radiactividad fijada por espectroscopia de proximidad de centelleo 35 empleando el Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

Se extrapola la cantidad de cAMP producida por ml de reacción de la curva estándar del cAMP con arreglo a las instrucciones del fabricante, impresas en el manual del usuario. Se analizan los datos obtenidos mediante un análisis de regresión no lineal con el programa informático GraphPad Prism Software empleando un modelo dosis-respuesta 40 sigmoidal de 3 parámetros (pendiente restringida a la unidad). Los datos de potencia se expresan como valores pEC₅₀, el logaritmo decimal negativo del valor EC₅₀, en el que EC₅₀ es la concentración eficaz para obtener el 50% de la respuesta máxima.

Los compuestos ensayados que presentan valores más altos de pEC₅₀ en este ensayo tienen una mayor potencia 45 para actuar como agonistas del receptor de 5-HT₄. Los compuestos de la invención sometidos a este ensayo, por ejemplo, en la línea celular (1) que tiene una densidad aprox. de 0,5-0,6 pmoles/mg de proteína, tienen un valor pEC₅₀ comprendido aprox. entre 6,5 y 9,0, típicamente entre 7,5 y 8,5.

50 Ejemplo 21

Modelo "in vitro" de biodisponibilidad oral: ensayo de penetración Caco-2

El ensayo de penetración Caco-2 se realiza para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para atravesar 55 el intestino y llegar al torrente sanguíneo después de la administración oral. Se determina la velocidad con la que los compuestos ensayados en solución atraviesan la monocapa celular diseñada para imitar la unión íntima de las monocapas del intestino delgado humano.

Se obtienen las células Caco-2 (colon, adenocarcinoma; humano) de la colección ATCC (American Type Culture Collection; Rockville, MD). Para el estudio de penetración se siembran las células en una densidad de 63.000 60 células/cm² en filtros de policarbonato "transwells" prehumedecidos (Costar; Cambridge, MA). Se forma una monocapa celular después de 21 días de cultivo. Después del cultivo celular en la placa "transwell", se despegla la membrana que contiene la monocapa celular de la placa "transwell" y se inserta en la cámara de difusión (Costar; Cambridge, MA). Se inserta la cámara de difusión dentro del bloque calefactor, que está equipado con circulación externa, regulada con termostato a 37°C de agua para control de la temperatura. El ventilador de aire suministra un 95% de O₂ y un 5% de CO₂ a cada una de las mitades de la cámara de difusión y crea un modelo de flujo laminar a través de la 65 monocapa celular, que es eficaz para reducir la capa límite no agitada.

ES 2 347 265 T3

El estudio de penetración se realiza con concentraciones de compuesto ensayado de 100 μM y con manita- C^{14} para hacer el seguimiento de la integridad de la monocapa. Todos los ensayos se realizan a 37°C durante 60 min. Se recogen las muestras en los minutos 0, 30 y 60 tanto en los lados de dador como de receptor de la cámara. Se analizan las muestras por HPLC o por recuento por centelleo líquido de las concentraciones del compuesto ensayado y de la manita.

El coeficiente de penetración (K_p) se calcula en cm/s.

En este ensayo, un valor K_p superior a 10×10^{-6} cm/s se considera indicativo de una biodisponibilidad favorable. Los compuestos de la invención sometidos a este ensayo presentan típicamente valores K_p entre aprox. 5×10^{-6} cm/s y 50×10^{-6} cm/s, más típicamente entre 15×10^{-6} cm/s y 40×10^{-6} cm/s.

Ejemplo 22

Estudio farmacocinético en la rata

Se preparan formulaciones en solución acuosa de los compuestos a ensayar en un ácido láctico del 0,1%, a un pH entre 5 y 6. Se dosifican los compuestos a ensayar a ratas macho Sprague-Dawley (cepa CD, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) por vía intravenosa (IV) en una dosis de 2,5 mg/kg o por administración oral forzada (PO) en una dosis de 5 mg/kg.

El volumen de la dosis es de 1 ml/kg en el caso IV y 2 ml/kg para la administración PO. Se extraen series de muestras de sangre de los animales antes de la dosis y en los minutos 2 (solamente para la IV), 5, 15 y 30 min y en las horas 1, 2, 4, 8 y 24 después de la dosis. Se determinan las concentraciones de los compuestos ensayados en el plasma sanguíneo mediante análisis por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-EM/EM) (MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystems, Foster City, CA) con un límite inferior de cuantificación de 1 ng/ml.

Se evalúan los parámetros farmacocinéticos estándar por análisis no compartimentado (modelo 201 para la IV y modelo 200 para la PO) empleando el programa informático WinNonlin (versión 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA). El máximo de la curva de la concentración de compuesto ensayado en el plasma sanguíneo frente al tiempo se denomina C_{max} . La superficie debajo de la curva de concentración frente al tiempo desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible ($\text{AUC}(0-t)$) se calcula por la regla trapezoidal lineal.

Se calcula la biodisponibilidad oral ($F(\%)$), es decir, la relación entre la $\text{AUC}(0-t)$ para la administración PO y la $\text{AUC}(0-t)$ para la administración IV, del modo siguiente:

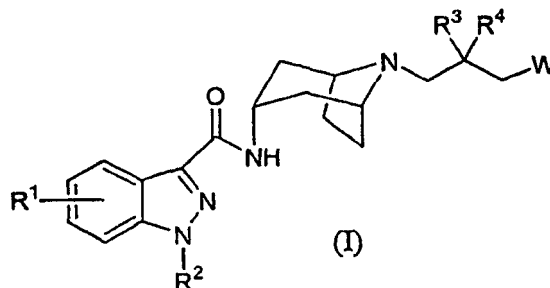
$$F(\%) = \text{AUC}_{\text{PO}} / \text{AUC}_{\text{IV}} \times \text{Dose}_{\text{IV}} / \text{Dose}_{\text{PO}} \times 100\%$$

Los compuestos ensayados que en este ensayo presentan valores más grandes de los parámetros C_{max} , $\text{AUC}(0-t)$ y $F(\%)$ se espera que tengan una mayor biodisponibilidad cuando se administren por vía oral. Los compuestos de la invención sometidos a este ensayo presentan de modo típico valores C_{max} comprendidos aprox. entre 0,05 y 0,45 mg/ml, de modo más típico entre 0,10 y 0,35 mg/ml; y valores de $\text{AUC}(0-t)$ comprendidos aprox. entre 0,05 y 0,9 mg·h/ml, comprendidos típicamente entre 0,25 y 0,8 mg·h/ml. A título ilustrativo, el compuesto del ejemplo 2 tiene un valor C_{max} de 0,055 mg/ml, un valor $\text{AUC}(0-t)$ de 0,427 mg·h/ml y una biodisponibilidad oral ($F(\%)$) en el modelo de la rata de aprox. el 30%.

La presente invención se ha descrito con referencia a las formas específicas de ejecución de la misma, pero los expertos pueden dar por supuesto que pueden introducirse varios cambios y pueden sustituirse materiales por sus equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación, material, planteamiento, proceso, paso o pasos de proceso concretos, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas las modificaciones se pretende que estén contempladas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

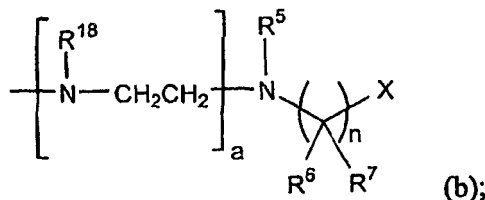
R^3 es hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxilo o $-OC(O)NR^aR^b$;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

W se elige entre

(a) Y, dicho Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{8a})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$ y $N(R^{8a})S(O)_2NR^{13}R^{14}$; y

(b) un resto de la fórmula (b):



en la que:

X se elige entre $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})O_2$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-NR^8R^{16}$, ciano, $-SR^{15}$, CF_3 , piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo-isotiazolidinilo, imidazolilo, indolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y piperidinilo, dicho pirrolidinilo está opcionalmente sustituido por oxo y piperidinilo está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o ciano;

R^6 y R^7 se eligen en cada aparición con independencia entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano y alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , halógeno y ciano;

R^8 y R^{8a} son hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

o R^5 y R^8 , R^5 y R^6 , o R^6 y R^8 juntos forman un alquilenilo C_{2-5} dicho alquilenilo C_{2-5} está opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-3} sustituido por hidroxilo, o alcoxi C_{1-3} ,

o R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos forman un $-OCH_2CH_2-$;

o R^5 y R^6 juntos forman un $-(CH_2)_q-Q-(CH_2)_q$, en el que Q es oxígeno o azufre y q es con independencia el número 0, 1 ó 2;

ES 2 347 265 T3

o R^7 y X juntos forman un $-NHC(O)NHC(O)-$ o $-C(O)NHC(O)NH-$;

R^9 se elige entre hidrógeno, furanilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo y alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo o por 1-3 halógenos;

R^{10} se elige entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , piridinilo e imidazolilo, dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por $-S(O)_2R^c$, cicloalquilo C_{3-6} , o por 1-3 halógenos e imidazolilo está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} ;

o R^8 y R^{10} juntos forman un alquilenilo C_3 ;

R^{11} es $-NR^aR^b$ o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos;

o R^5 y R^{11} o R^6 y R^{11} juntos forman un alquilenilo C_{2-5} ;

R^{12} es alquilo C_{1-4} ;

R^{13} y R^{14} son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

o cuando X es $-SR^{15}$, R^5 y R^{15} juntos forman un alquilenilo C_{1-4} ;

R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es el número 0, 1, 2 ó 3; y R^{17} se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)$ -morfolinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, morfolinilo y tetrahidrofuranilo, dicho alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido por hidroxilo; con la condición de que si r es el número 0, R^{17} se elija entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} , piridinilo y pirimidinilo; y si r es el número 1, R^{17} sea hidrógeno o R^{17} forme un enlace carbono-carbono con el átomo de carbono de $-(CH_2)_r-$;

R^{18} es $-C(O)O$ -alquilo C_{1-3} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} o $-C(O)$ -alquilo C_{1-3} ;

R^a , R^b y R^c son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

a es el número 0 ó 1; y

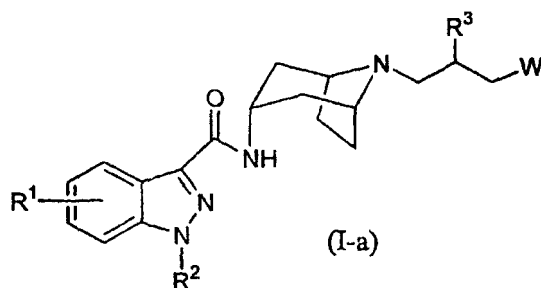
n es un número entero 1, 2, 3, 4 ó 5; con la condición de que si n es 1, X sea $-SR^{15}$, o X forme un enlace carbono-carbono con el átomo de carbono que lleva los sustituyentes R^6 y R^7 ;

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno o halógeno, R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} y R^4 es hidrógeno.

3. El compuesto de reivindicación 1 ó 2, en el que R^3 es hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, $-OC(O)NHCH_3$ o $-OC(O)N(CH_3)_2$, o R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos forman un $-OCH_2CH_2-$.

4. El compuesto de reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (I-a):



en la que

R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-4} ;

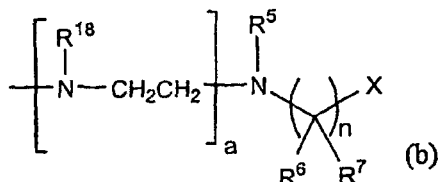
R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} ;

R^3 es hidroxilo, alcoxi C_{1-3} u $OC(O)NR^aR^b$;

W se elige entre

(a) Y, dicho Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{8a})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$ y $-N(R^{8a})S(O)_2NR^{13}R^{14}$; y

(b) un resto de la fórmula (b):



en la que

X se elige entre $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})O_2$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-NR^8R^{16}$, ciano, $-SR^{15}$, CF_3 , piridinilo, pirrolilo, 1,1-dioxo-isotiazolidinilo, imidazolilo y pirrolidinilo, dicho pirrolidinilo está opcionalmente sustituido por oxo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} sustituido en posición terminal por hidroxilo;

R^6 y R^7 son con independencia de cada aparición hidrógeno, hidroxilo, halógeno o ciano;

R^8 y R^{8a} son hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

o R^5 y R^8 o R^5 y R^6 juntos forman un alquilenilo C_{2-5} ;

o R^3 y R^5 o R^3 y R^{8a} juntos son $-OCH_2CH_2-$;

R^9 es hidrógeno, tetrahidrofurano, piridinilo o metilo;

R^{10} es alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} , o por 1-3 halógenos;

R^{11} es $-NR^aR^b$ o alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por 1-3 halógenos;

o R^5 y R^{11} o R^6 y R^{11} juntos forman un alquilenilo C_{2-5} ;

R^{12} es alquilo C_{1-3} ;

R^{13} , R^{14} y R^{15} son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^{16} es $-CH_2-C(O)NR^aR^b$, $-CH_2-C(O)$ -morfolinilo, $-CH_2$ -piridinilo, $-CH_2$ -pirimidinilo o $-CH_2$ -tetrahidrofurano;

R^{18} es $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$ o $-C(O)CH_3$;

R^a y R^b son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

a es el número 0 ó 1; y

n es un número entero 1, 2 ó 3; con la condición de que si n es 1, X sea $-SR^{15}$, o X forme un enlace carbono-carbono con el átomo de carbono que lleva los sustituyentes R^6 y R^7 ;

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que W se elige entre:

(a) Y, dicho Y se elige entre $-N(R^{8a})C(O)R^9$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{10}$ y $-N(R^{8a})C(O)NR^{13}R^{14}$; y

(b) un resto de la fórmula (b), en la que X se elige entre $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-N(R^8)C(C)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{15}$ y ciano.

ES 2 347 265 T3

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que W se elige entre Y, en el que R^{8a} es hidrógeno o metilo; R⁹ es hidrógeno, tetrahidrofurano, piridinilo o metilo; R¹⁰ y R¹² son metilo o etilo; y R¹³ y R¹⁴ son con independencia hidrógeno o metilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que W es un resto de la fórmula (b), en la que:

(i) X es ciano; o

(ii) a es el número 0, n es el número 2, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, R⁵ y R⁸ juntos forman un alquilenilo C₂ y X se elige entre -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰ y -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que W se elige entre -NHC(O)H, -N(CH₃)-C(O)H, -NHC(O)CH₃, -N(CH₃)C(O)CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, -N(CH₃)-C(O)NHCH₃, -N(CH₃)CH₂CH₂CN, 1-metanosulfonilpiperazin-4-ilo, 1-dimetilaminocarbonilpiperazin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2-il)carbonilpiperazin-4-ilo, 3-(metoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-ilo y 2-(metoximetileno)pirrolidin-1-ilo.

9. El compuesto de reivindicación 1, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-[(2-cianoetil)metilamino]-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-[4-(tetrahidrofurano-2-carbonil)-piperazin-1-il]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-(4-carbamoilmetilmorfolin-2-ilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-2-metoxi-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S, 3R, 5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

[1-(2-hidroxi-3-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propil)-pirrolidin-3-il]carbamato de metilo;

{(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(acetilmetilamino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(formilmetilamino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-[3-(1,3-dimetilureido)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S, 3R, 5R)-8-[2-hidroxi-3-[(piridina-4-carbonil)amino]-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{(1S,3R,5R)-8-(3-formilamino-2-hidroxipropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; y

{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; y

sus sales y solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

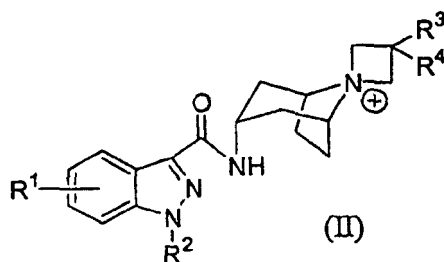
11. Un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para el uso en terapia.

12. Un compuesto reivindicado en la reivindicación 11 para el uso en el tratamiento de un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal.

13. Un compuesto reivindicado en la reivindicación 11 para el uso en el tratamiento de un estado patológico elegido entre el grupo formado por el síndrome del intestino irritable, el estreñimiento crónico, la dispepsia funcional, el vaciado gástrico retrasado, la enfermedad del reflujo gastroesofágico, la gastroparesis, el íleo post-operatorio, la pseudo-obstrucción intestinal y el tránsito retardado inducido por los fármacos.

14. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I) indicada en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y W tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o una sal o un estereoisómero del mismo, dicho proceso consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

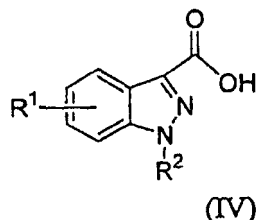


con un compuesto de la fórmula (III):

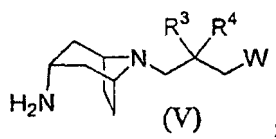


o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



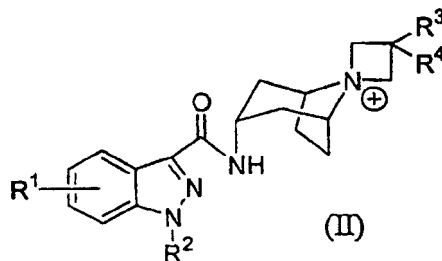
con un compuesto de la fórmula (V):



para obtener un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un estereoisómero del mismo.

15. Un proceso para obtener un compuesto la fórmula (I) indicada en la reivindicación 1, en la que R^3 es hidroxí y R^1 , R^2 , R^4 y W tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o una sal o un estereoisómero del mismo, dicho proceso consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

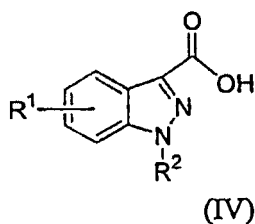


con un compuesto de la fórmula (III):

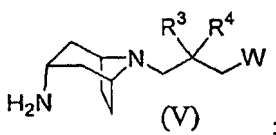


(III);

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):

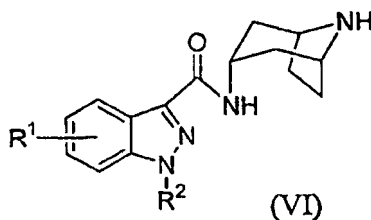


con un compuesto de la fórmula (V):



para obtener un compuesto de la fórmula (I),

(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):

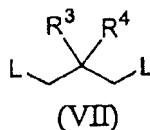


o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

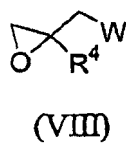
y un compuesto de la fórmula (VII):



en la que L es un grupo saliente;

o

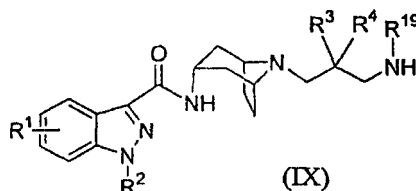
(d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VIII):



para formar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un estereoisómero del mismo.

16. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I) definida en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^9 , R^{13} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , a, n, W y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1; con la condición de que si a es el número 0, R^5 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , o ciano, o R^3 y R^5 juntos formen un $-OCH_2CH_2-$; o una sal o un estereoisómero del mismo, dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):



en la que R^{19} es R^5 , R^{8a} o R^{18} ;

con un compuesto de la fórmula (X):



en la que:

L es un grupo saliente; y

(a) si R^{19} es R^{8a} , W'' se elige entre $-C(O)R^9$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

(b) si R^{19} es R^{18} , W'' es $-(CH_2)_2-N(R^5)(CR^6R^7)_n-X$; y

(c) si a es el número 0, R^{19} es R^5 , W'' es $-(CR^6R^7)_n-X$ y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o ciano, o R^3 y R^5 juntos forman un $-OCH_2CH_2-$;

para obtener un compuesto de la fórmula (I).

ES 2 347 265 T3

17. Un método para estudiar una muestra que contiene un receptor de la 5-HT₄, dicho método consiste en:

(a) poner en contacto la muestra con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9; y

5 (b) determinar los efectos causados por el compuesto en la muestra.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65