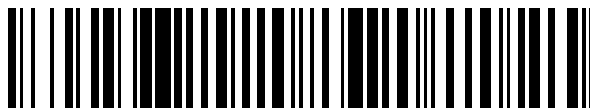


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 418 032**

21 Número de solicitud: 201390057

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

02.12.2011

30 Prioridad:

03.12.2010 EP 10382327

43 Fecha de publicación de la solicitud:

09.08.2013

71 Solicitantes:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona ES

72 Inventor/es:

CORBERA ARJONA, Jordi

74 Agente/Representante:

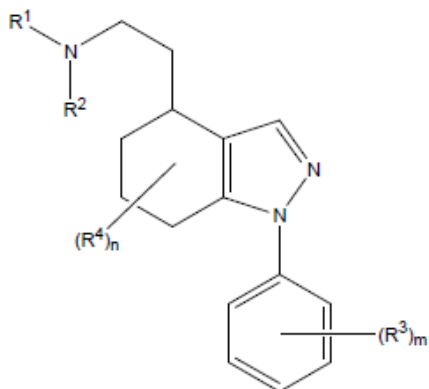
ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **DERIVADOS DE 2-(1-FENIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDAZOL-4-IL)ETILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES SIGMA**

57 Resumen:

Derivados de 2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-IL)etilamina útiles como inhibidores de receptores sigma.

La invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor sigma, y más particularmente a derivados de indazol de fórmula I



y a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en terapia y/o profilaxis, en particular para el tratamiento de psicosis o dolor.

ES 2 418 032 A2

DESCRIPCIÓN**DERIVADOS DE 2-(1-FENIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDAZOL-4-IL)ETILAMINA
ÚTILES COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES SIGMA**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor sigma (σ), y más particularmente a algunos derivados de indazol, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en terapia o profilaxis, en particular para el tratamiento o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por receptores sigma.

ANTECEDENTES

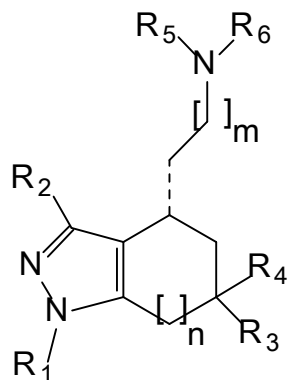
La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto enormemente favorecida en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado evidencias de que los ligandos de receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos de movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J. M. *et al.* Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptor sigma conocido rimcazol clínicamente muestra efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S. H., Largent B. L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrógiros de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse en isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoactivos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). Haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos sigma

endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta neurotransmisora, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R, *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de estudios han
 5 dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se notifica que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido una probabilidad que pudieran servir como conexión entre los tres
 10 sistemas.

En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. Por tanto, la técnica anterior da a conocer diferentes ligandos de receptor sigma.

La solicitud de patente internacional WO 2006/021463 da a conocer una familia de inhibidores selectivos del receptor sigma que presenta un grupo pirazol que se condensa con un anillo de cicloalquilo que tiene 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Estos compuestos se abarcan dentro de la siguiente fórmula general:

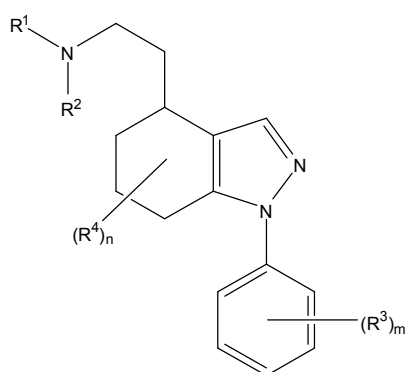


A pesar de estos antecedentes, aún existe una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor sigma, que sean preferiblemente tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución,
 25 metabolismo y excreción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente una familia de derivados de indazol que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma. En particular, los compuestos de la invención presentan una estructura de indazol sustituida en la posición 4 con una cadena de etilo que contiene una amina en su extremo y en la posición 1 con un anillo de fenilo.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



(I)

en la que

R^1 se selecciona de hidrógeno o $-CHO$ y R^2 es hidroxietilo; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolinilo o un anillo de 2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-ilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo;

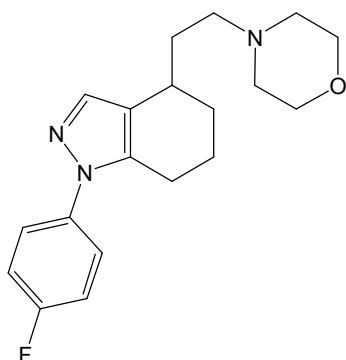
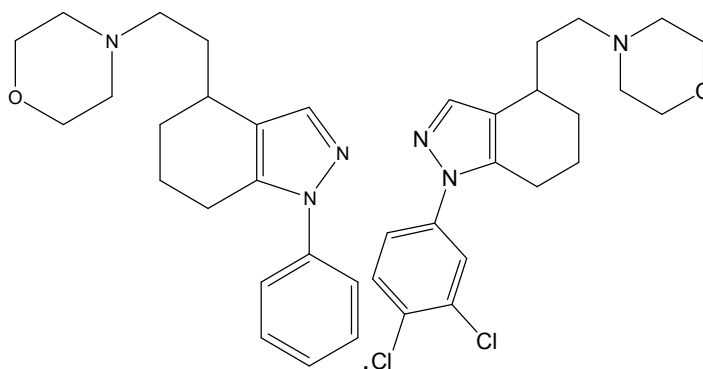
R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

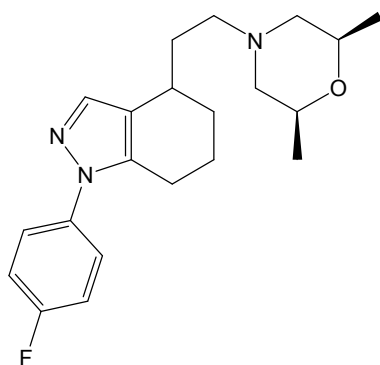
n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que se excluyen los compuestos



y



5

y sus sales.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Otro aspecto de esta invención se refiere a un medicamento o composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

15

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para su uso como medicamento, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por receptores sigma.

5 Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por receptores sigma.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por receptores sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesita un tratamiento o profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente.

15 En una realización, dicho estado o enfermedad mediado por receptores sigma se selecciona del grupo que consiste en diarrea; migraña; obesidad; niveles de triglicéridos elevados; quilomicronemia; disbetalipoproteinemia; hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia; hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia; trastornos lipoproteicos; hipertrigliceridemia; hipertrigliceridemia esporádica; hipertrigliceridemia hereditaria y disbetalipoproteinemia; 20 artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; déficits de aprendizaje, memoria y atención; trastornos cognitivos; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía; accidente cerebrovascular isquémico; epilepsia; accidente cerebrovascular; estrés; cáncer; estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o 25 esquizofrenia; inflamación; y enfermedades autoinmunitarias.

En otra realización, dicho estado o enfermedad mediado por receptores sigma es dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

30 En otra realización, se usa el compuesto de fórmula (I) como una herramienta farmacológica.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen 35 adicionalmente en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación.

5

10

Tal como se usa en el presente documento alquilo C₁-C₆, como un grupo o parte de un grupo, define los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y 2-metilbutilo. Asimismo, alquilo C₁₋₄, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono.

15

La expresión alcoxilo C₁-C₆ significa alquioxilo C₁-C₆ o radical alquil C₁-C₆ éter, en los que la expresión alquilo C₁-C₆ es tal como se definió anteriormente. Asimismo, la expresión alcoxilo C₁₋₄ significa alquioxilo C₁₋₄ o un radical alquil C₁₋₄ éter, en los que la expresión alquilo C₁₋₄ es tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo y hexanoxilo.

20

El término oxo representa un átomo de oxígeno doblemente unido es decir =O.

25

Debe observarse que las posiciones radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier sitio en tal resto siempre que sea químicamente estable.

30

Los radicales usados en las definiciones de cualquier variable en el presente documento incluyen todos los isómeros posibles a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

35

El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye, en particular, sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como

equivalente a “sales farmacológicamente aceptables” o “sales farmacéuticamente aceptables”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” en el contexto de esta invención
5 significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es
tóxica, particularmente, como resultado del contraíón) cuando se usa de manera apropiada
para un tratamiento, se aplica o usa, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos.
Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el
contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto
10 usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión,
particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales
fisiológicamente aceptables pueden formarse también con aniones o ácidos y, en el contexto
de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado
según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión y
15 al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usa en seres
humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta
invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un
compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados,
particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de
20 sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico,
ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato” según esta invención debe entenderse que significa cualquier
25 forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto se une mediante
un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo
especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido
es el hidrato.

También está dentro del alcance de la invención, cualquier compuesto que es un
30 profármaco de un compuesto de fórmula (I). El término “profármaco” se usa en su sentido
más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la
invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos
de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas
35 biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos
biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables.

Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente, pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burguer "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed. 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) y Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

Los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados a los correspondientes N-óxidos están también abarcados por la presente invención. Mientras que los compuestos N-óxido pueden actuar como profármacos en ciertas circunstancias, de manera inesperada los compuestos N-óxido dentro de la fórmula (I) de la presente invención son activos por sí mismos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

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

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y que no incluyen ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o sus sales, solvatos o profármacos.

Tal como se observó anteriormente, el término “sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, solvato o cualquier otro compuesto que, tras la administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que sales, solvatos y profármacos no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención dado que pueden ser útiles en la preparación de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, solvatos y profármacos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

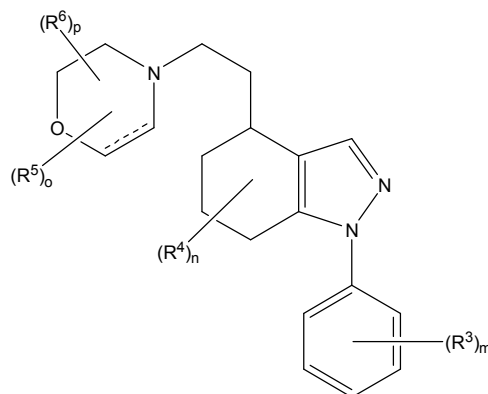
Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” incluyen la erradicación, eliminación, inversión, alivio, modificación o control de un estado o enfermedad mediado por receptores sigma.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “prevención”, “que previene”, “preventivo”, “prevenir” y “profilaxis” se refieren a la capacidad de un compuesto de fórmula (I) de prevenir, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de un estado o enfermedad mediado por receptores sigma antes de su aparición.

Por tanto, por “tratar” o “tratamiento” y “prevenir” o “prevención”, en su conjunto, se entiende al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado que afecta al sujeto, usándose supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado con el estado que está tratándose. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que se inhibe completamente el estado, por ejemplo, se impide que se produzca, o se detiene, por ejemplo, se termina, de manera que el sujeto ya no experimenta el estado.

Tal como se observó anteriormente, la presente invención se refiere a compuestos de indazol de fórmula general (I) que tienen actividad farmacológica frente al receptor sigma (σ). Se indica que el compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (ejemplo 1 de la solicitud de patente internacional WO 2006/021463), el compuesto 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (ejemplo 6 de la solicitud de patente internacional WO 2006/021463), el compuesto 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (ejemplo 65 de la solicitud de patente internacional WO 2006/021463) y el compuesto *cis*-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol (ejemplo 67 de la solicitud de patente internacional WO 2006/021463) y sus sales, en cualquier pureza enantiomérica (es decir mezclas racémicas, mezclas enantioenriquecidas y enantiómeros (R) y (S)), que se encuentran dentro de la fórmula general (I), no forman parte de la presente invención.

Según una variante de la presente invención, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolinilo o un anillo de 2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-ilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo. Por tanto, una realización de la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que

la línea discontinua (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^6 es oxo;

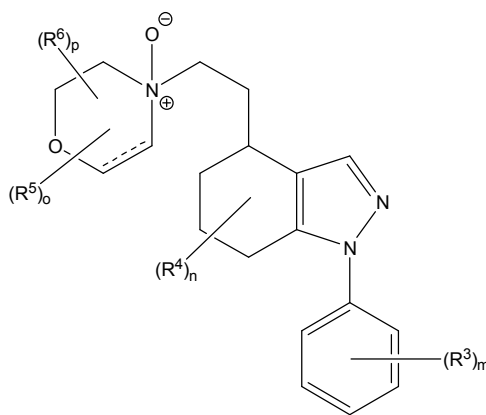
n , m y o se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1 y 2, con la condición de que $o + p \leq 2$;

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que se excluyen los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol, 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol, 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol y cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol y sus sales.

Los compuestos N-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido. Como tal, compuestos preferidos de fórmula (Ia) se seleccionan compuestos de fórmula (Iaa):



(Iaa)

en la que

la línea discontinua (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^6 es oxo;

n , m y o se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1 y 2, con la condición de que $o + p \leq 2$;

o un solvato, profármaco, isómero, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren más compuestos de fórmula (Iaa) en la que la línea discontinua (representada por - - - -) no esté presente, es decir no existe ningún doble enlace resultante en un anillo de morfolinilo.

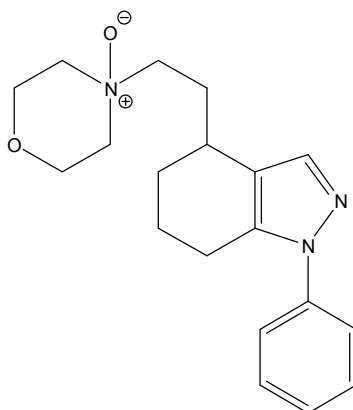
Según una realización preferida en los compuestos de fórmula (Iaa), m es cero. Alternativamente, si m es 1 o 2, R³ es preferiblemente e independientemente flúor, cloro o –CF₃.

5 Según una realización preferida en compuestos de fórmula (Iaa), n es 0 y/o p es 0.

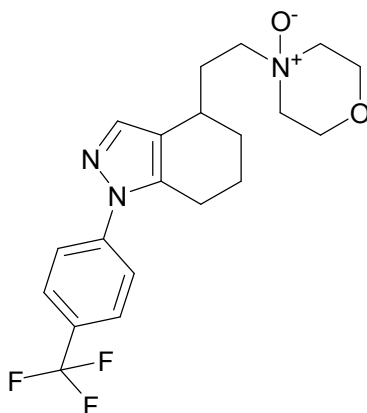
Según una realización preferida en los compuestos de fórmula (Iaa), o es 0. Alternativamente, si o es 1 o 2, R⁵ es preferiblemente alquilo C₁₋₆ y más preferiblemente metilo.

10

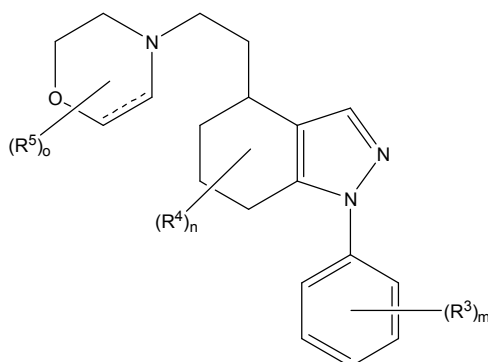
Un ejemplo particular y preferido es N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina



15 Un ejemplo particular y preferido es N-óxido de 4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil) morfolina



Otros compuestos preferidos de fórmula (la) se seleccionan de compuestos de fórmula (lab):



(lab)

5 en la que

la línea discontinua (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

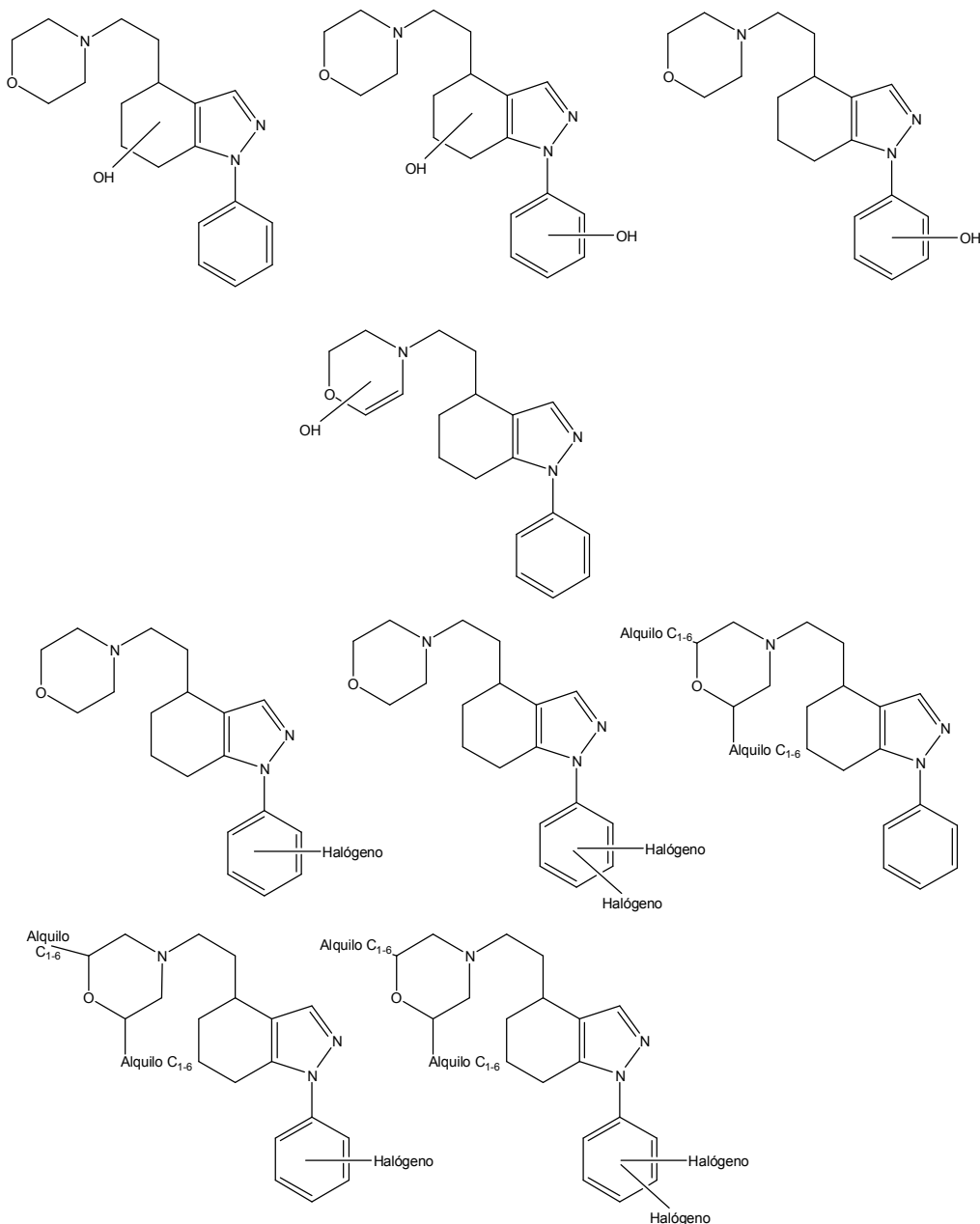
10 n, m y o se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2, con la condición de que $n + m + o \geq 1$;

o un solvato, profármaco, isómero, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la excepción de que se excluyen los compuestos 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol, 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-

15 (morfolin-4-il)etil)-1H-indazol y cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol y sus sales

Las subfórmulas representativas que se encuentran dentro de la fórmula (lab) se representan a continuación:



Los compuestos de fórmula (Ia) en los que la línea discontinua (representada por - - - -) no está presente, es decir no hay doble enlace resultante del anillo morfolinilo, son más preferidos cuando α es 0. Así mismo, los compuestos de fórmula (Ia) en los que la línea discontinua (representada por - - - -) está presente, es decir hay doble enlace, son más preferidos cuando α es 1 o 2.

Según una realización particular en los compuestos de fórmula (Ia), m es 0.

10 Alternativamente, si m es 1 o 2, R^3 es preferiblemente OH.

Según una realización particular en los compuestos de fórmula (Ia), n es 0.

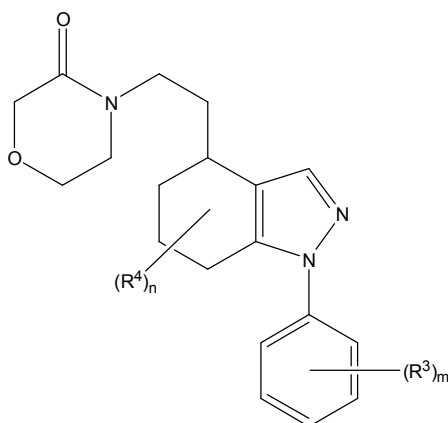
Alternativamente, si n es 1 o 2, R^4 es preferiblemente OH.

Según una realización particular en los compuestos de fórmula (lab), o es 0.

Alternativamente, si o es 1 o 2, R^5 es preferiblemente OH.

5

Compuestos preferidos de fórmula (la) también se seleccionan de compuestos de fórmula (lac):



(lac)

10 en la que

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

o un solvato, profármaco, isómero, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

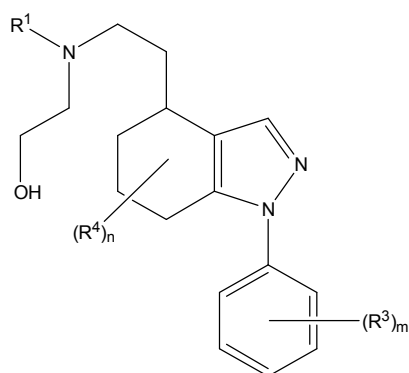
Según una realización preferida en los compuestos de fórmula (lac), m es 0.

Alternativamente, si m es 1 o 2, R^3 es preferiblemente flúor, cloro, $-CF_3$ u OH.

Según una realización particular en los compuestos de fórmula (lac), n es 0.

20 Alternativamente, si n es 1 o 2, R^4 es preferiblemente OH.

Según otra variante de la presente invención, R^1 se selecciona de hidrógeno o $-CHO$ y R^2 es hidroxietilo. Por tanto, una realización adicional de la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (lb):



(Ib)

en la que

R^1 se selecciona de hidrógeno o $-CHO$;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Según una realización preferida en los compuestos de fórmula (Ib), m es 0. Alternativamente, si m es 1 o 2, R^3 es preferiblemente flúor, cloro, $-CF_3$ u OH.

Según una realización particular en los compuestos de fórmula (Ib), n es 0. Alternativamente, si n es 1 o 2, R^4 es preferiblemente OH.

En términos generales, preferiblemente, el halógeno se selecciona de flúor o cloro en las fórmulas anteriores. Asimismo, alcoxilo C_{1-4} es un subgrupo preferido dentro del alcoxilo C_1-C_6 ; ejemplos particulares son metoxilo, etoxilo y n-propoxilo. Además, alquilo C_{1-4} es un subgrupo preferido dentro del alquilo C_1-C_6 ; ejemplos particulares son metilo, etilo y n-propilo, preferiblemente metilo.

En los compuestos de fórmula (I) o subfórmulas de los mismos, los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono del anillo correspondiente.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente invención también se refiere a tales combinaciones de sustituciones preferidas en las fórmulas anteriores.

Los compuestos individuales particular de la invención que se encuentran dentro de la fórmula (I) incluyen los compuestos enumerados a continuación:

- N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- N-óxido de 4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- 5 - N-óxido de 2,6-dimetil-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- N-óxido de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- N-óxido de 4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- N-óxido de (R)-4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- 10 - N-óxido de (S)-4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- N-óxido de 4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- N-óxido de (2R,6S)-4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 15 - 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 1-(2-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 1-(3-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 20 - 1-(4-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 1-(2-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 1-(3-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 1-(4-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 1-(2-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 25 - 1-(3-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 1-(4-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-fenol;
- (-)-2-(4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol;
- (+)-2-(4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol;
- 30 -3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-fenol;
- 4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-fenol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazin-2-ol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-5,6-dihidro-4H-[1,4]oxazin-2-ol;
- 35 - 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-5,6-dihidro-4H-[1,4]oxazin-3-ol;

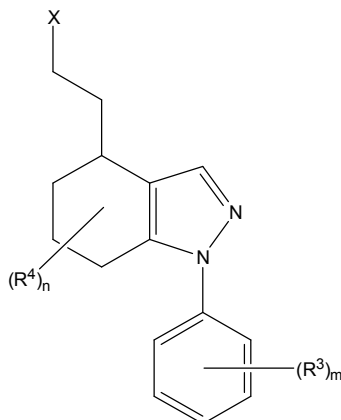
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-morfolin-3-ona;
- 2-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etilamino]-etanol;
- N-(2-hidroxi-etil)-N-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-formamida; y
- N-óxido de 4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)

5 morfolin

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Compuestos individuales preferidos de la invención son N-óxido de (R) y (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina así como sus sales, siendo la sal de clorhidrato particularmente preferida. Además, clorhidrato de N-óxido de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina representa una realización más preferida.

15 Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles. Por ejemplo, éstos pueden prepararse mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



(II)

20 en la que R^3 - R^4 , m y n son tal como se definió en la fórmula (I), y X es un grupo saliente, preferiblemente cloro o piridinio, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

25 en la que R^1 y R^2 son tal como se definió anteriormente en la fórmula (I).

La reacción de compuestos de formulas (II) y (III) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como, pero sin limitarse a, dimetilformamida (DMF) en presencia

de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 . Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos convencionales.

Los compuestos obtenidos, cuando es necesario, pueden recogerse de la mezcla de reacción según los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando los materiales insolubles están presentes, puede obtenerse el compuesto deseado, tras eliminar los materiales insolubles mediante filtración, eliminando el disolvente, por ejemplo eliminando el disolvente a presión reducida, y/o añadiendo agua al residuo y extrayendo la mezcla con un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como acetato de etilo, etc. Opcionalmente, puede obtenerse el compuesto deseado tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, por ejemplo, y adicionalmente, si es necesario, purificando con cualquier método convencional, tal como recristalización, cromatografía en columna u otras técnicas.

Es evidente que en lo anterior y en las reacciones mostradas a modo de ejemplo, pueden aislarse los productos de reacción del medio de reacción y, si es necesario, purificarse de manera adicional mediante métodos generalmente conocidos en la técnica, tales como extracción, cristalización, trituración y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si existen centros quirales pueden prepararse los compuestos en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecíficas o bien mediante resolución.

Muchos compuestos comprendidos por la fórmula (I) pueden convertirse unos en otros siguiendo reacciones de transformación de grupo funcional bien conocidas en la técnica. Preferiblemente, éstos se obtienen utilizando materiales de partida adecuados, como por ejemplo, compuestos de fórmula (II) e (III) que incluyen ya los sustituyentes deseados.

En particular, en los compuestos con sustituyentes hidroxilo como R^3 , R^4 o R^5 , tales restos hidroxilo pueden convertirse en el correspondiente alcoxilo C_{1-6} haciendo reaccionar los compuestos con un haluro de alquilo C_1-C_6 en presencia de una base, tal como un álcali de hidruro de metal alcalino, como hidruro de litio o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino, como metóxido de potasio o sodio o etóxido, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio, trietilamina, piridina, yoduro de sodio, carbonato de cesio, etc. El haluro de alquilo C_1-C_6 puede seleccionarse, por ejemplo, de yoduro de etilo o metilo.

Además, en los compuestos con sustituyentes alcoxilo C_1-C_6 como R^3 , R^4 o R^5 , tales restos alcoxilo C_1-C_6 pueden convertirse en el correspondiente hidroxilo sometiendo los compuestos pertinentes a condiciones ácidas, tales como con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico.

5

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Las formas de N-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en la que uno o
10 varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalinotérreo o metal alcalino, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos
15 apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halógeno, por ejemplo ácido 3-clorobenceno-carboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidro-peróxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por
20 ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general (I) tienen alta afinidad con respecto a los receptores sigma, es decir, son ligandos selectivos para el receptor sigma y
25 actúan como moduladores, por ejemplo antagonistas, agonistas inversos o agonistas, en estos receptores.

La presente invención proporciona además medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o un N-óxido, sal, derivado, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con
30 un vehículo, adyuvante, portador farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

Los materiales auxiliares o aditivos de una composición farmacéutica según la presente invención pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor
35

tales como azúcares, antioxidantes, ligantes, adhesivos, disgregantes, antiadherentes, deslizantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, estos pueden implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

El medicamento o la composición farmacéutica según la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y pueden producirse mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravitreal, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, suministro mediante agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación.

En una realización preferida las composiciones farmacéuticas están en forma oral, o bien sólida o bien líquida. Las formas de dosis adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, chicles, cápsulas, gránulos, gotas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tal como agentes de unión, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el principio activo por todas partes de las composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en seco o en húmedo y opcionalmente recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración por vía parenteral, tal como disoluciones, suspensiones estériles, o preparaciones secas reconstituibles, aerosoles o pulverizaciones en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

La composición de la invención puede formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para la aplicación percutánea.

Las aplicaciones en la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma adecuada de aplicación rectal es por medio de supositorios.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos convencionales tales como los descritos o mencionados en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

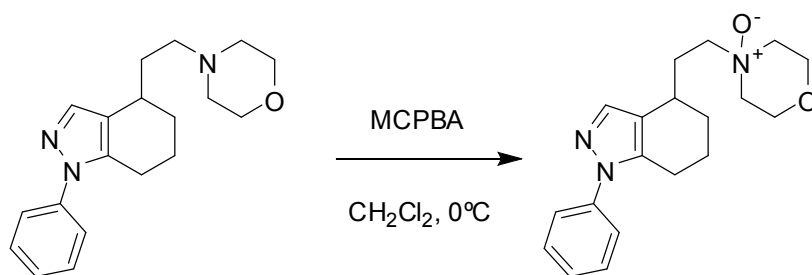
En una realización de la invención, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) se use en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará con el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de estado o enfermedad que está tratándose. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán mayores cantidades del principio activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada por vía parenteral. Los compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos. Los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

Los compuestos y las composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no puede considerarse que la restrinjan de ninguna manera.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.



Se secó una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) (~70% de pureza, 0,67 g, 2,75 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) sobre sulfato de sodio y se filtró y luego se añadió a una disolución de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (0,78 g, 2,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) enfriada en un baño de hielo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se monitorizó la reacción mediante CCF. Se lavó la mezcla con una disolución de NaOH y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ varias veces. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante (0,32 g) mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH 8:2) produciendo N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (0,19 g, 0,60 mmoles, 24%) como un sólido beige.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,26-3,42 (m, 4H), 3,13 (t, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,52 (m, 1H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃+ TFA) δ: 8,28 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,42 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,80-4,00 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,02-2,32 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 2: Clorhidrato de N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.

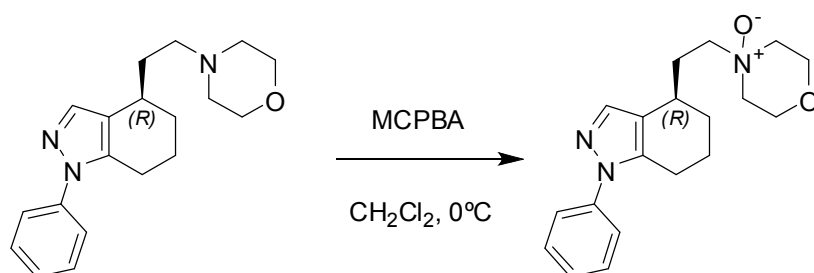
A una disolución de N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (1,19 g, 3,64 mmoles) disuelta en acetona (8 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,91 ml) produciendo clorhidrato de N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina como un sólido (0,40 g, 1,10 mmoles, 30%).

Sólido beige. p.f. 174,5-175,5°C

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,44 (b a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).

5

Ejemplo 3: Síntesis de N-óxido de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.



10

A una disolución de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (390 mg, 1,25 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (~70% de pureza, 367 mg, 1,49 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, monitorizando la reacción mediante CCF. Se lavó la disolución dos veces con NaOH 1 N y agua y se secó la fase orgánica y se eliminó a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida produciendo N-óxido de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina como un aceite (171 mg, 0,52 mmoles, 41,7%).

15

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,54 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 4,49 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,32 (td, $J = 11,6, 3,5$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 9,8$ Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,73-2,09 (m, 3H), 1,52 (m, 1H).

$[\alpha]_{436}^{20} = -7,8$ ($c=1$, MeOH)

Tiempo de retención = 16,78 min.

25

Pureza enantiomérica = 97,5% de ee

Condiciones de HPLC quiral:

Fase móvil: EtOH/n-Heptano 75/25 v/v

Columna: CHIRALPAK AD-H 5 μm , 0,46*25 cm

Flujo: 0,35 ml/min. (44 bar)

30

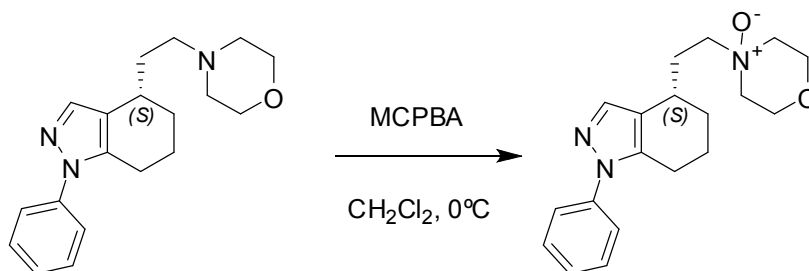
Detector UV: longitud de onda fijada a 280 nm

Ejemplo 4: Clorhidrato de N-óxido de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.

A una disolución de N-óxido de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (0,26 g, 0,80 mmoles) disuelta en acetona (4 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,19 ml) produciendo clorhidrato de N-óxido de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina como un sólido (0,15 g, 0,40 mmoles, 50%).

Sólido beige. p.f. 169-174°C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,40 (s a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).

Ejemplo 5: N-óxido de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.

A una disolución de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil) morfolina (277 mg, 0,89 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (~70% de pureza, 261 mg, 1,06 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, monitorizando la reacción mediante CCF. Se lavó la disolución dos veces con NaOH 1 N y agua y se secó la fase orgánica y se eliminó a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida produciendo N-óxido de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina como un aceite (97 mg, 0,30 mmoles, 33,0%).

$[\alpha]_{436}^{20} = +9,8$ (c=1, MeOH)

Tiempo de retención = 66,40 min.

Pureza enantiomérica = 99,5% de ee

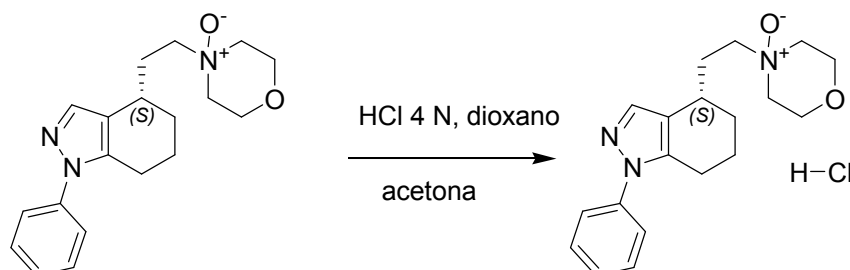
Condiciones de HPLC quiral:

Fase móvil: EtOH/n-Heptano 75/25 v/v

Columna: CHIRALPAK AD-H 5 μm, 0,46*25 cm

Flujo: 0,35 ml/min. (44 bar)

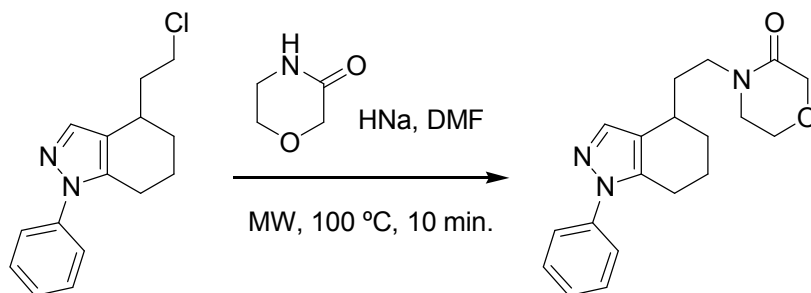
Detector UV: longitud de onda fijada a 280 nm

Ejemplo 6: Síntesis de clorhidrato de N-óxido de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.

A una disolución de N-óxido (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (0,48 g, 1,48 mmoles) disuelta en acetona (4 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,37 ml) produciendo clorhidrato de N-óxido de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina como un sólido (0,26 g, 0,72 mmoles, 49%).

Sólido beige. p.f. 158-162°C

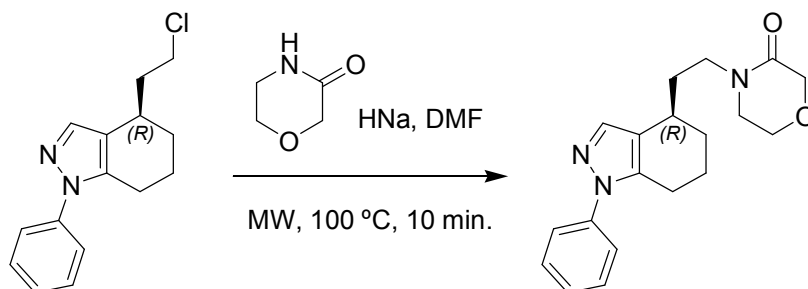
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,37 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,74 (s a, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).

Ejemplo 7: Síntesis de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolin-3-ona.

Se añadió NaH (38 mg de dispersión al 55-65%, 0,96 mmoles) a una disolución de morfolin-3-ona (42,5 mg, 0,42 mmoles) en DMF (2 ml) bajo argón a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió 4-(2-cloroetil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (100 mg, 0,38 mmoles) a la mezcla anterior y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se irradió con microondas la mezcla a 100°C (punto de ajuste de potencia 150 W; tiempo de reposo 10 min.). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se diluyó el producto bruto resultante en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua ácida y luego con agua básica. Se secó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida produciendo 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolin-3-ona como un aceite naranja (37 mg, 0,113 mmoles, 29%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 4H), 7,35-7,27 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,90 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,41 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 1H).

5 **Ejemplo 8: Síntesis de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolin-3-ona.**



10 Se preparó el compuesto del título a partir de (R)-4-(2-cloroetil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (200 mg, 0,77 mmoles), NaH (76 mg de dispersión al 55-65%, 1,91 mmoles) y morfolin-3-ona (85 mg, 0,84 mmoles) en DMF (2 ml) y se irradió con microondas la mezcla a 100°C (punto de ajuste de potencia 150 W; tiempo de reposo 10 min.). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida produciendo (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolin-3-ona (70,1 mg, 0,21 mmoles, 28%).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,90 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,71 (m, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,48 (m, 1H)

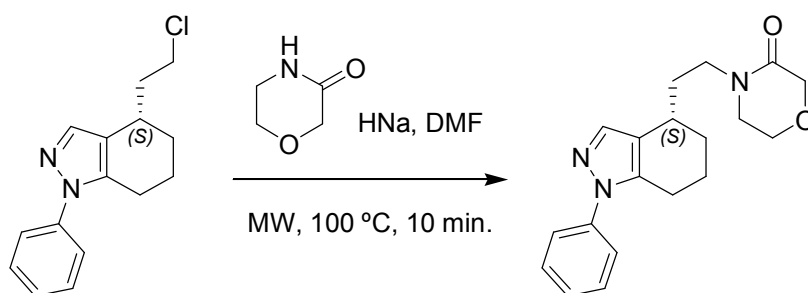
$[\alpha]_D^{20} = +1,6$ ($c=0,5$, MeOH)

20 Pureza enantiomérica = 92% de ee

Columna: (Chiralcel OD-H)

Ejemplo 9: Síntesis de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolin-3-ona.

25



Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-4-(2-cloroetil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (200 mg, 0,77 mmoles), NaH (76 mg de dispersión al 55-65%, 1,91 mmoles) y morfolin-3-ona (85 mg, 0,84 mmoles) en DMF (2 ml) y se irradió con microondas la mezcla a 100°C (punto de ajuste de potencia 150 W; tiempo de reposo 10 min.). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida produciendo (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)etil)morfolin-3-ona (47 mg, 0,14 mmoles, 19%).

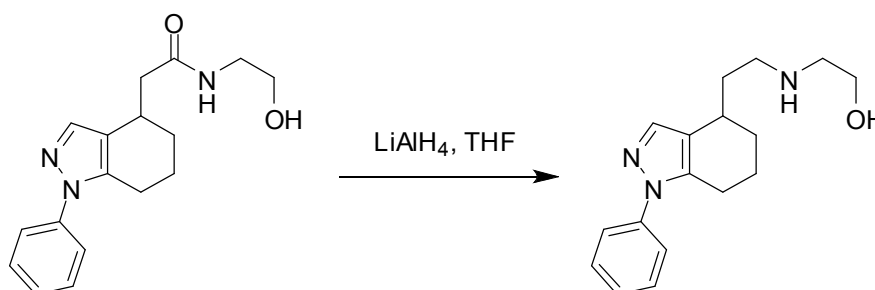
Los datos espectroscópicos de ^1H RMN son idénticos a los del ejemplo 8

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -0,9$ (c=0,5, MeOH)

Pureza enantiomérica = 99% de ee

Columna: (Chiralcel OD-H)

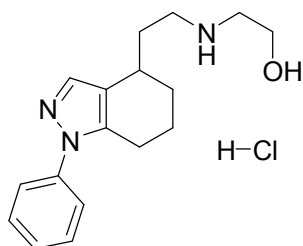
Ejemplo 10: Síntesis de 2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol.



Se añadió N-(2-hidroxi-etil)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)acetamida (0,85 g, 2,98 mmoles) a una suspensión agitada de LiAlH_4 (0,57 g, 14,8 mmoles) en THF seco (10 ml) a 0°C y se sometió a reflujo la mezcla durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se descompuso el exceso de hidruro con agua e hidróxido de sodio. Se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se eliminó a presión reducida produciendo 2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol (0,78 g, 2,74 mmoles, 92%) como un aceite amarillento.

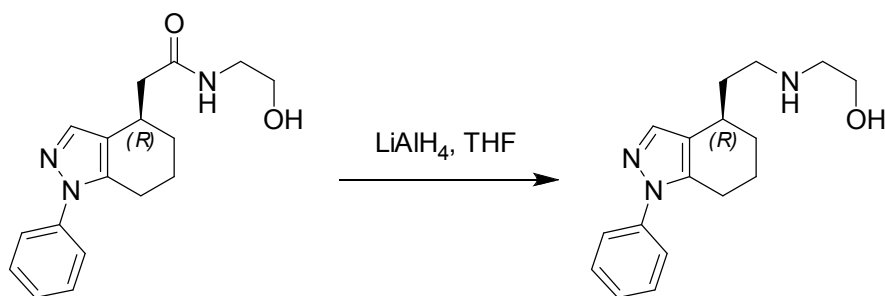
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 3,69 (t, J= 5,1 Hz, 2H), 2,90-2,76 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,42 (m, 1H).

Ejemplo 11: Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol.



A una disolución de 2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol (0,78 g, 2,74 mmoles) disuelta en isopropanol (4 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,68 ml) produciendo clorhidrato de 2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol como un sólido beige (0,41 g, 1,28 mmoles, 47%). p.f. 158-161°C.

Ejemplo 12: Síntesis de (R)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol.

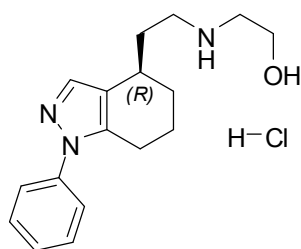


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general proporcionado en el ejemplo 9 a partir de (R)-N-(2-hidroxietil)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetamida (0,52 g, 1,73 mmoles), LiAlH₄ (0,40 g, 10,93 mmoles) en THF seco (80 ml). Se obtuvo (R)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol como un aceite ámbar (0,42 g, 1,49 mmoles, 86%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 3,67 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 2,85-2,84 (m, 5H), 2,71 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,44 (m, 1H).

[α]_D²⁰ = +7,1 (c=1, MeOH).

Ejemplo 13: Síntesis de clorhidrato de (R)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol.



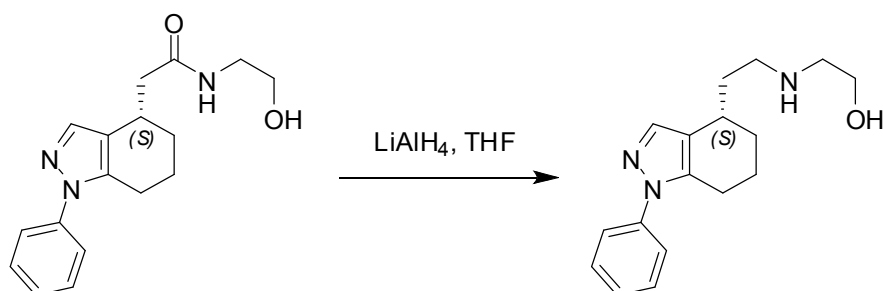
A una disolución de (R)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol (0,53 g, 1,88 mmoles) disuelta en isopropanol (3 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,47 ml) produciendo clorhidrato de(R)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol como un sólido beige (0,26 g, 1,21 mmoles, 64%). p.f. 174-176°C.

$[\alpha]_D^{20} +4,8$ (c=1, MeOH).

Pureza enantiomérica: 97% de ee

Columna: (Chiralpak AD-H)

Ejemplo 14: Síntesis de (S)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol.



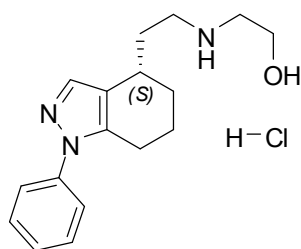
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general proporcionado en el ejemplo 9 a partir de (S)-N-(2-hidroxietil)-2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetamida (1,01 g, 3,39 mmoles), LiAlH₄ (0,64 g, 16,6 mmoles) en THF seco (100 ml). Se obtuvo (S)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol como un aceite amarillento (0,81 g, 2,82 mmoles, 83%).

Los datos espectroscópicos de ¹H RMN son idénticos a los del ejemplo 11

$[\alpha]_D^{20} = -4,4$ (c=0,5, MeOH)

Columna: (Chiralpak AD-H).

Ejemplo 15: Síntesis de clorhidrato de (S)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol.



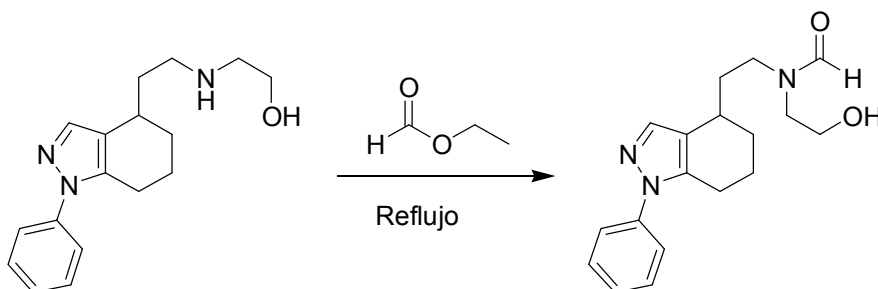
A una disolución de (S)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol (56 mg, 0,19 mmoles) disuelta en isopropanol (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,047 ml) produciendo clorhidrato de (S)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol como un sólido blanco (31,1 mg, 0,096 mmoles, 48%). p.f. 174-175°C.

$[\alpha]_D^{20} = -5,1$ (c=1, MeOH)

Pureza enantiomérica = 99% de ee

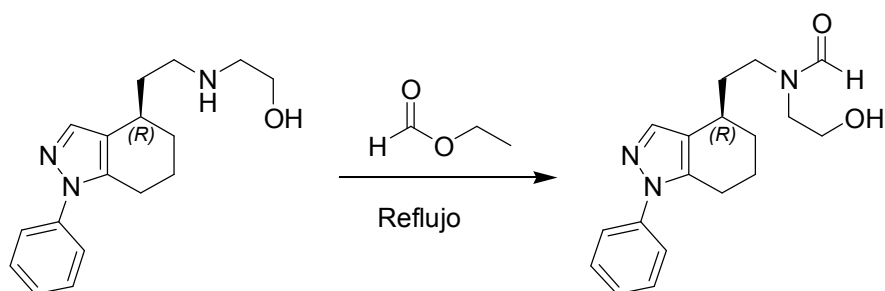
Columna: (Chiralpak AD-H)

10 Ejemplo 16: Síntesis de N-(2-hidroxietil)-N-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)formamida.



Se sometió a reflujo una mezcla de 2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol (0,14 g, 0,49 mmoles) y un exceso de formiato de etilo durante 2 horas. Se eliminó el exceso de formiato de etilo a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con agua, se secó y se eliminó a presión reducida y se purificó el material resultante mediante cromatografía ultrarrápida produciendo N-(2-hidroxietil)-N-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)formamida (128 mg, 0,41 mmoles, 28%) como una pasta espesa.

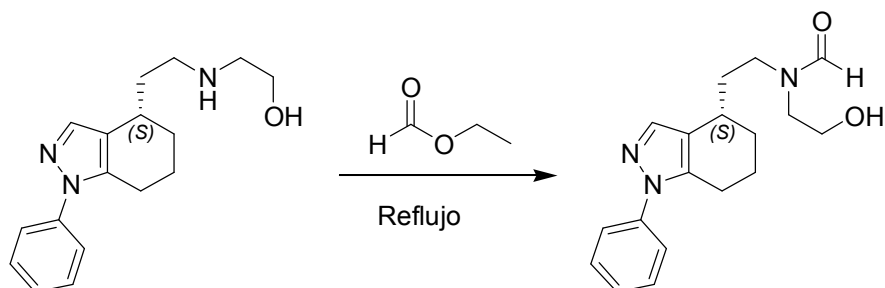
20 Ejemplo 17: Síntesis de (R)-N-(2-hidroxietil)-N-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)formamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general proporcionado en el ejemplo 15 a partir de (R)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol (350 mg, 1,22 mmoles) y un exceso de formiato de etilo. Se obtuvo (R)-N-(2-hidroxietil)-N-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)formamida (136 mg, 0,43 mmoles, 36%) como una pasta espesa.

Pureza enantiomérica >98% de ee. Se determinó el exceso enantiomérico mediante RMN usando (R)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)-etanol como agente de solvatación quiral en CDCl₃.

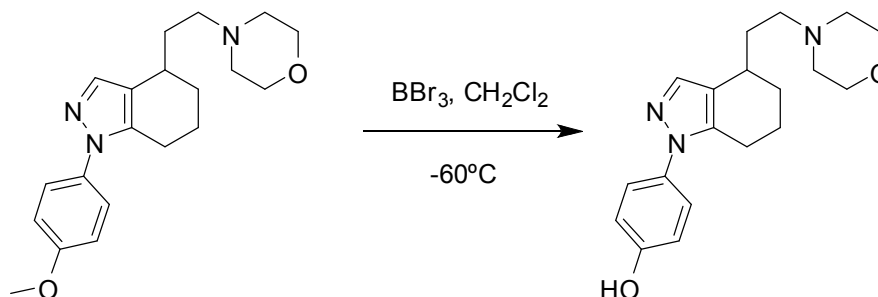
Ejemplo 18: Síntesis de (S)-N-(2-hidroxietil)-N-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)formamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general proporcionado en el ejemplo 15 a partir de (S)-2-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etilamino)etanol (410 mg, 1,44 mmoles) y un exceso de formiato de etilo. Se obtuvo (S)-N-(2-hidroxietil)-N-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)formamida (110 mg, 0,35 mmoles, 24%) como una pasta espesa.

Pureza enantiomérica >98% de ee. Se determinó el exceso enantiomérico mediante RMN usando (R)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)-etanol como agente de solvatación quiral en CDCl₃.

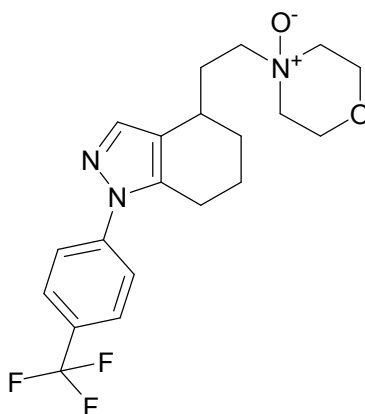
Ejemplo 19: Síntesis de 4-(4-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol.



A una disolución de 4-(2-(1-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (60 mg, 0,176 mmoles) en diclorometano (3 ml) enfriada hasta -60°C se le
 5 añadió BBr_3 (0,53 mmoles, 0,53 ml de BBr_3 1 M en diclorometano) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua y diclorometano. Se separó la fase orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio (disolución saturada), agua y se evaporó. Se purificó el material resultante mediante cromatografía ultrarrápida produciendo 4-(4-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol (10 mg,
 10 0,03 mmoles, 17%) como una pasta espesa.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\square$ 7,48 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,76 (s, 1H), 2,65-2,41 (m, 8H), 1,92 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,42 (m, 1H).

Ejemplo 20: N-óxido de 4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil) morfolina.

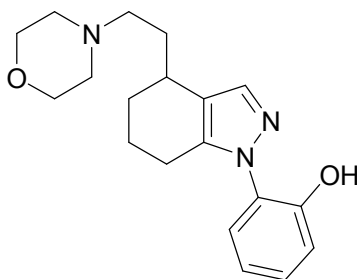


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general proporcionado en el
 20 ejemplo 1 a partir de 4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 2H), 3.90 – 3.75 (m, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 2H), 3.43 – 3.19 (m, 4H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.54 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.82 – 1.64 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 1H).

5

Ejemplo 21: 2-(4-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol

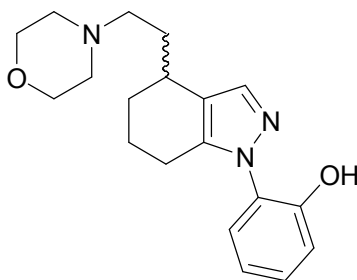


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general proporcionado en el ejemplo 19 a partir de 4-(2-(1-(2-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.

10

¹H NMR (CD₃OD) δ ppm: 7.52 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 4H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 8H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 1H)

Ejemplo 22: (-)-2-(4-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol



Se separó el compuesto del título en las siguientes condiciones cromatográficas:

CHIRALCEL OD-H 20x250mm

n-heptano/EtOH/DEA 98/2/0.1%

Φ=9mL/min

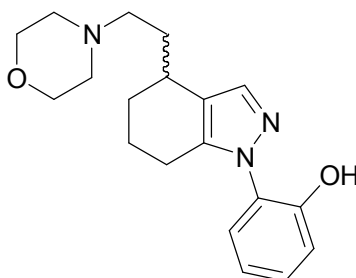
R_t=41.5 min

20

$[\alpha]$ (CH₃OH) Na (589nm): -0.021

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.52 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 4H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 8H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 1H)

Ejemplo 23: (+)-2-(4-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol



Se separó el compuesto del título en las siguientes condiciones cromatográficas:

CHIRALCEL OD-H 20x250mm

n-heptano/EtOH/DEA 98/2/0.1%

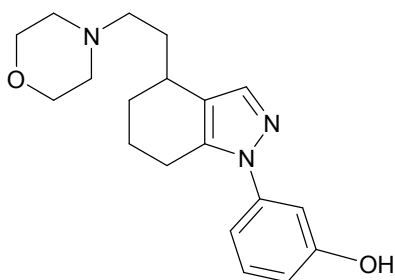
Φ =9mL/min

Rt=79.2 min

$[\alpha]$ (CH₃OH) Na (589nm): +0.022

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.52 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 4H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 8H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 1H).

Ejemplo 24: 3-(4-(2-morfolinoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general proporcionado en el ejemplo 19 a partir de 4-(2-(1-(3-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 8.0, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.77 (ddd, $J = 8.2, 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.64 – 2.47 (m, 4H), 2.03 – 1.86 (m, 3H), 1.82 – 1.58 (m, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 1H).

10 EJEMPLOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se sometieron a prueba algunos compuestos representativos de la invención para determinar su actividad como inhibidores sigma (sigma-1). Se siguieron los siguientes protocolos:

15

Sigma-1

Se realizaron ensayos de unión y preparación de membrana cerebral para el receptor σ_1 tal como describe (DeHaven-Hudkins *et al.*, 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 vols. (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un aparato Polytron PT 3000 de Kinematica a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugó de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4°C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37°C durante 30 min., y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4°C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

25

Cada tubo de ensayo contenía 10 μl de $[^3\text{H}](+)\text{-pentazocina}$ (concentración final de 0,5 nM), 900 μl de la suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. Se

30

definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μM . Se incubaron todos los tubos a 37°C durante 150 min. antes de la finalización de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [empapados previamente en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Luego se lavaron los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Tras la adición del cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se equilibraran durante la noche. Se determinó la cantidad de radioactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteína mediante el método de Lowry *et al.* (1951).

Bibliografía

DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [^3H](+)-pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.

Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, y R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* 193, 265.

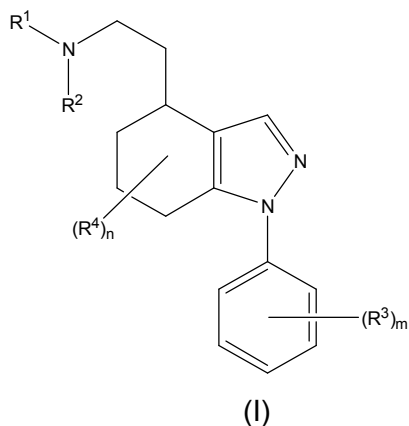
Los resultados se resumen en la siguiente tabla I:

Tabla I

N.º del compuesto	Unión a sigma-1 % de Inh (1 μM)
N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (Ejemplo 1)	60
N-óxido de (R)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il) etil)morfolina (Ejemplo 3)	76,4
N-óxido de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina (Ejemplo 5)	98,0

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolinilo o un anillo de 2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-ilo, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ u oxo;ó

R¹ se selecciona de hidrógeno o -CHO y R² es hidroxietilo

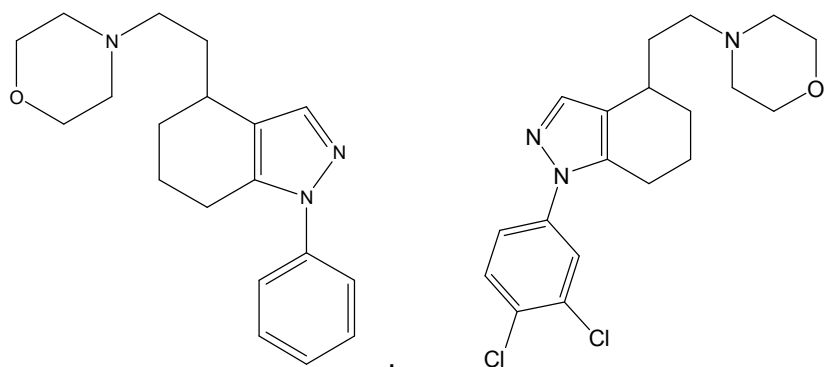
R³ es independientemente halógeno, -CF₃, hidroxilo o alcoxilo C₁-C₆;

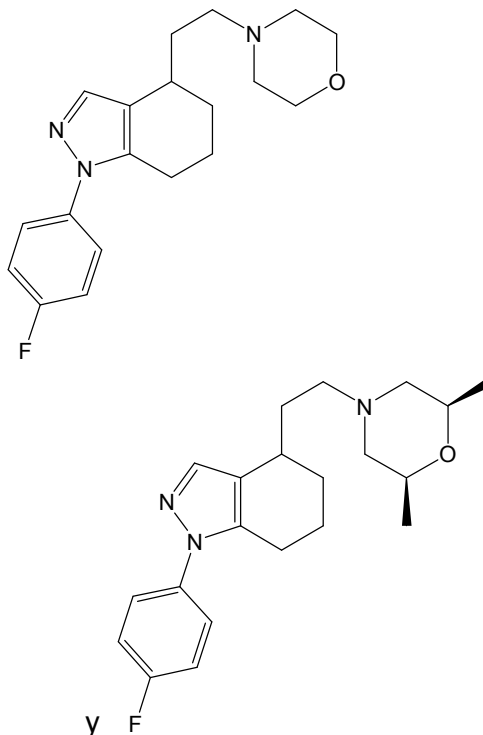
R⁴ es independientemente hidroxilo o alcoxilo C₁-C₆;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

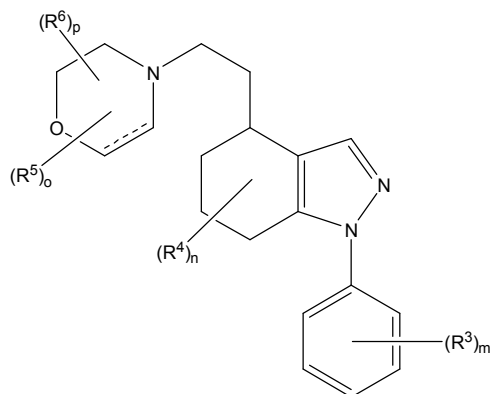
con la condición de que se excluyen los compuestos





y sus sales.

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que

la línea discontinua (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^6 es oxo;

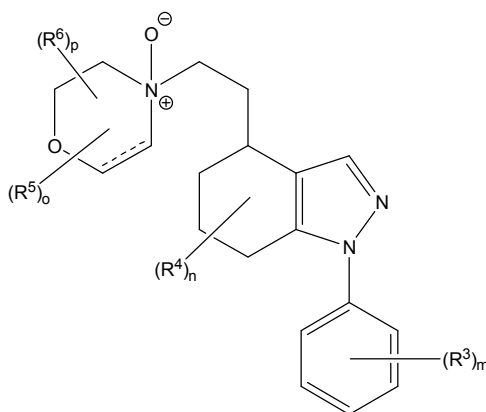
n, m y o se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1 y 2, con la condición de que $o + p \leq 2$;

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que se excluyen los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol, 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol, 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol y cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol y sus sales.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, seleccionándose dicho compuesto de un compuesto de fórmula (laa), (lab) o (lac):



(laa)

en la que

la línea discontinua (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

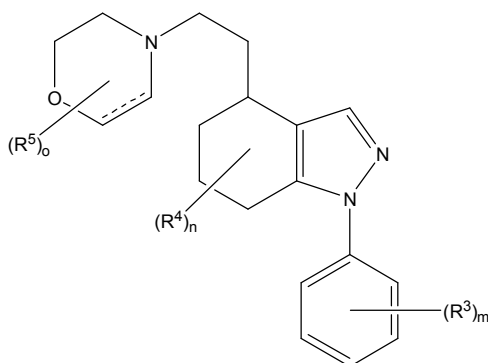
R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^6 es oxo;

n, m y o se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1 y 2, con la condición de que $o + p \leq 2$;

o un solvato, profármaco, isómero, sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(lab)

en la que

la línea discontinua (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

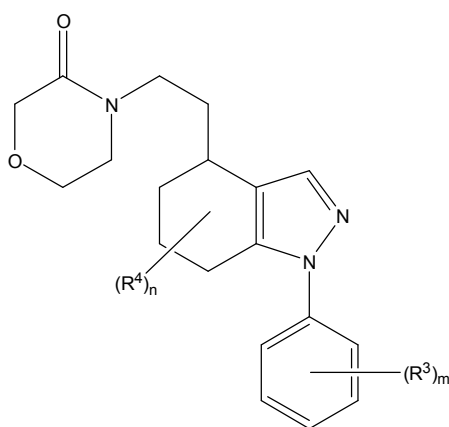
R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

n , m y o se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2, con la condición de que $n + m + o \geq 1$;

o un solvato, profármaco, isómero, sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que se excluyen los compuestos 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol, 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol y cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol y sus sales.



(lac)

en la que

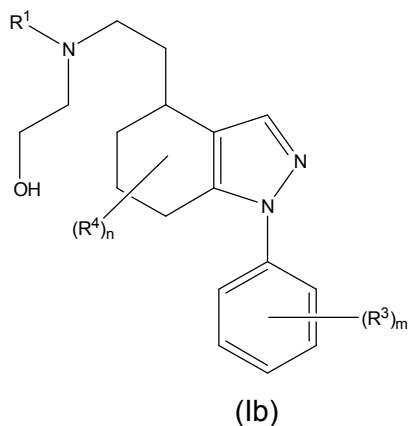
R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

o un solvato, profármaco, isómero, sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, teniendo dicho compuesto la fórmula (Ib):



en la que

R^1 se selecciona de hidrógeno o $-CHO$;

R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

R^4 es independientemente hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 ;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto de:

- N-óxido de 4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;

- N-óxido de 4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;

- N-óxido de 2,6-dimetil-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;

- N-óxido de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;

- N-óxido de 4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;

- N-óxido de (R)-4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;

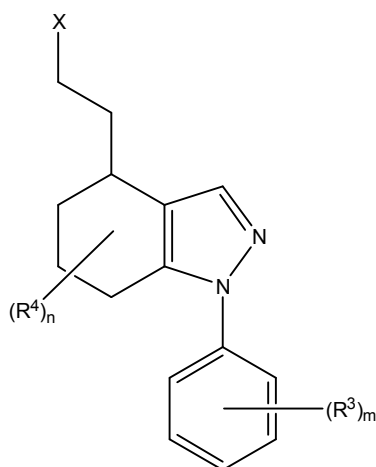
- N-óxido de (S)-4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;

- N-óxido de 4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)-2,6-dimetilmorfolina;

- N-óxido de (2R,6S)-4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 1-(2-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 1-(3-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 1-(4-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ol;
- 1-(2-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 1-(3-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 1-(4-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ol;
- 1-(2-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 1-(3-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 1-(4-hidroxi-fenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol;
- 2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-fenol;
- (-)-2-(4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol;
- (+)-2-(4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenol;
- 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-fenol;
- 4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-fenol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazin-2-ol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-5,6-dihidro-4H-[1,4]oxazin-2-ol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-5,6-dihidro-4H-[1,4]oxazin-3-ol;
- 4-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-morfolin-3-ona;
- 2-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etilamino]-etanol; y
- N-(2-hidroxi-etil)-N-[2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-etil]-formamida; y
- N-óxido de 4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil) morfolina;

o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5, siendo dicho compuesto clorhidrato de N-óxido de (S)-4-(2-(1-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina.
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R^3 - R^4 , m y n son tal como se definió anteriormente en la fórmula (I), y X es un grupo saliente, preferiblemente cloro o piridinio, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que R^1 y R^2 son tal como se definió anteriormente en la fórmula (I).

8. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un solvato, profármaco, isómero, sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.
9. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para preparar un medicamento.
10. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por receptores sigma.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que el estado o enfermedad mediado por receptores sigma se selecciona del grupo que consiste en diarrea; migraña; obesidad; niveles de triglicéridos elevados; quilomicronemia; disbetalipoproteinemia; hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia; hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia; trastornos lipoproteicos; hipertrigliceridemia; hipertrigliceridemia esporádica; hipertrigliceridemia hereditaria; y disbetalipoproteinemia; artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; déficits de aprendizaje, memoria y atención; trastornos cognitivos; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas; discinesia tardía; accidente cerebrovascular isquémico; epilepsia; accidente cerebrovascular; estrés; cáncer; estados psicóticos; inflamación; y enfermedades autoinmunitarias.
12. Uso según la reivindicación 11, siendo el estado psicótico depresión, ansiedad o esquizofrenia.
13. Uso según la reivindicación 11, donde la adicción a fármacos y sustancias químicas incluye la adicción a cocaína, anfetamina, etanol o nicotina.
14. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como herramienta farmacológica.