

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 553**

51 Int. Cl.:

C07D 231/54	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 491/10	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/541	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05782485 .6**

96 Fecha de presentación: **29.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1781619**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **INHIBIDORES DEL RECEPTOR SIGMA.**

30 Prioridad:
27.08.2004 EP 04077422
14.10.2004 ES 200402442 P
29.10.2004 US 977738

73 Titular/es:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
AV. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT, 221
08041 BARCELONA, ES

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.01.2012

72 Inventor/es:
CORBERA ARJONA, Jordi;
CUBERES-ALTISENT, María Rosa;
HOLENZ, Joerg;
MARTÍNEZ-OLMO, Daniel y
VAÑO-DOMENECH, David

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.01.2012

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 371 553 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del receptor sigma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor sigma y, más particularmente, a algunos derivados de pirazol, a los procedimientos de preparación de tales compuestos, a las composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en tratamiento y prevención, en particular para el tratamiento de la psicosis o el dolor.

Antecedentes de la invención

10 La mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con las enfermedades objetivo ha contribuido enormemente en los últimos años a la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma, un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos estimulantes cardiacos, alucinógenos y disfóricos de los opioides. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, hay pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y los trastornos del movimiento tales como la distonía y la discinesia tardía, y las 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 informado de que el ligando conocido del receptor sigma, rimcazol, muestra clínicamente 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 preferente por los isómeros dextrógiros de ciertos opioides benzomorfanos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos, tales como el haloperidol. El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden distinguirse por los isómeros estereoselectivos de estos fármacos activos farmacológicamente. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2. El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen los ligandos endógenos de sigma, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor del glutamato, la respuesta de los neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y la cognición (Quirion, R. et al. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema (membrana celular) de la cascada de transducción de señal. Los fármacos que se ha notificado que son ligandos selectivos de sigma se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunológico y endocrino, ha sugerido una posibilidad de que pueda servir como un nexo entre los tres sistemas.

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

35 La solicitud de patente internacional número WO 91/09594 describe genéricamente una amplia clase de ligandos del receptor sigma, algunos de los cuales son compuestos de 4-fenilpiperidina, tetrahidro-piridina o piperazina que tienen un sustituyente arilo o heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoilo o alcoialquilo, opcionalmente sustituido, en el átomo de N del anillo. Los términos arilo y heteroarilo se definen refiriéndose al número de tales sustituyentes.

40 La publicación de patente europea número EP 0 414 289 A1 describe genéricamente una clase de derivados de 1,2,3,4-tetrahidro-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina] y 1,4-dihidro-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina] sustituidos en el átomo de N de la piperidina con un grupo hidrocarbonado que se afirma que tiene actividad antagonista selectiva del receptor sigma. El término hidrocarbonado, tal como se define en dicha patente, cubre todos los posibles grupos de cadena lineal, cíclicos, heterocíclicos, etc. Sin embargo, sólo se describen específicamente los compuestos que tienen bencilo, fenetilo, cicloalquilmetilo, furil o tienilmetilo o alqueno o alquilo inferior como el sustituyente hidrocarbonado en el átomo de nitrógeno de la piperidina. Se indica que los compuestos desplazan la di-tolilguanidina (DTG) tritida de los sitios sigma con concentraciones superiores a 200 nM. Como un compuesto particularmente preferido se menciona la 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-espiro [naftaleno-1,4'-piperidina].

La publicación de patente europea número EP 0 445 974 A2 describe genéricamente los correspondientes derivados de espiro[indano-1,4'-piperidina] y espiro[benzociclohepteno-5,4'-piperidina]. De nuevo, sólo se indica que los compuestos desplazan la di-tolilguanidina (DTG) tritida de los sitios sigma con concentraciones superiores a 200 nM.

50 La solicitud de patente europea número EP-A-0 431 943 A2 se refiere a otra clase extremadamente amplia de compuestos de espiropiperidina sustituidos en el átomo de N de la piperidina y se reivindica que son útiles como antiarrítmicos y para la función alterada del bombeo cardiaco. Dicha solicitud pone como ejemplo varios compuestos, la mayoría de los cuales contienen un sustituyente oxo y/o sulfonilamino en el sistema de anillo espirocíclico. De los compuestos restantes, la mayor parte tiene otro sustituyente polar unido al núcleo espiro y/o tienen algunos sustituyentes polares en el sustituyente en el átomo de N de la piperidina. No se dan sugerencias ni indicaciones del efecto de los compuestos sobre el receptor sigma.

La solicitud de patente WO 9604287 describe derivados de pirazol que se pueden condensar a anillos aromáticos o no aromáticos. Se reivindica que estos compuestos tienen afinidad por el receptor sigma y por el receptor 5HT_{1A} de serotonina.

5 La solicitud de patente WO 02102387 se refiere al uso de derivados de indol que tienen un resto espiro-piperidina, en el tratamiento de dolor neuropático.

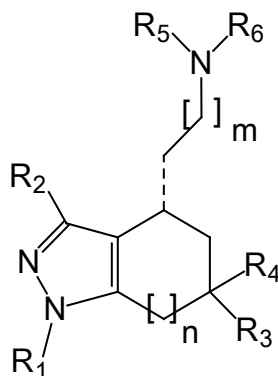
La solicitud de patente europea EP 0518805 se refiere a una amplia clase de compuestos de piperidina que pueden estar opcionalmente sustituidos por un grupo indol. Estos compuestos muestran actividad como ligandos del receptor de sigma y, por lo tanto, se reivindica que son útiles en el tratamiento de trastornos psíquicos y neurológicos.

10 Todavía se necesita encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades "como fármaco", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Sumario de la invención

15 Ahora se ha encontrado una familia de derivados de pirazol que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma. Los compuestos presentan un grupo pirazol que está condensado con un anillo de cicloalquilo que tiene 5, 6 ó 7 átomos de carbono.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



(I)

en la que

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

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

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

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

n se selecciona de 0, 1 y 2;

35 m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

la línea de puntos ----- es un enlace sencillo o bien doble;

con la condición de que, cuando R₁ es fenilo, R₂ es H, la línea de puntos ----- es un enlace doble, m es 1 y R₅ y R₆ forman una 2,5-dioxopirrolidina o una 5-etoxi,2-oxo-pirrolidina; entonces, R₃ y R₄ no son ambos al mismo tiempo H o metilo;

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

- 5 En una realización, R₂ es preferiblemente hidrógeno o alquilo; más preferiblemente hidrógeno. También se prefiere que m sea 1 ó 2, y también que n sea 0 ó 1. Además, también se prefiere que R₃ y R₄ sean ambos hidrógeno o alquilo; más preferido que ambos sean hidrógeno o metilo; y lo más preferido que ambos sean hidrógeno. Además se prefiere que R₁ se seleccione del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; más preferido alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heterocíclico aromático; y lo más preferido, metilo, t-butilo, ciclohexilo y fenilo. Además, también se prefiere que R₅ y R₆ formen juntos un heterociclilo sustituido o no sustituido que tenga de 3 a 7 átomos en el anillo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 3-fenilpiperidin-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, 2-[espiro [isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-ilo, azepan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, isoindolin-2-ilo o imidazol-1-ilo; especialmente cuando R₂ es hidrógeno, m es 1 y n es 1; más especialmente cuando R₃ y R₄ son ambos hidrógeno; e incluso más especialmente cuando R₁ es fenilo sustituido o no sustituido. Se obtienen buenos resultados cuando R₅ es bencilo y R₆ es metilo.

Las realizaciones y preferencias anteriores para R₁ a R₆, n, m y la línea de puntos ----- pueden combinarse para dar compuestos preferidos adicionales.

- 20 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o a una sal, isómero o solvato de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se definió anteriormente o una sal, enantiómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto tal como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado mediado por sigma, es decir, diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, 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 o estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunitarias o uso como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

- 30 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el protocolo de prueba para todas las pruebas con filamentos de von Frey.

La figura 2 muestra el protocolo de prueba para todas las pruebas que muestra que las diferencias recaen en el uso de carragenina en lugar de capsaicina y de medidas de Hargreaves en lugar de filamentos de von Frey.

40 Descripción detallada de la invención

Los compuestos habituales de esta invención inhiben eficaz y selectivamente al receptor sigma. En la definición anterior de los compuestos de fórmula (I), los términos siguientes tienen el significado indicado:

- 45 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, sin contener saturación, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si se sustituye por arilo se obtiene un radical "Aralquilo", tal como bencilo y fenetilo.

- 50 "Alqueno" se refiere a un radical alquilo que tiene al menos 2 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces insaturados.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical estable, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo"

se refiere a que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcocarbonilo, etc.

5 "Arilo" se refiere a radicales de anillo único y múltiples anillos, que incluyen radicales de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tales como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcocarbonilo, etc.

10 "Heterociclilo" se refiere a un radical estable de anillo de 3 a 15 miembros, aromático o no, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el objeto de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo aromático, saturado o parcialmente saturado, y también monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" también se refiere a que incluye radicales heterociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcocarbonilo, sulfonilo, sulfonilamino, alquil o arilsulfonilamino, alquilarilsulfonilamino, acilamino, acetamido, etc.

"Alcoxilo" se refiere a un radical de fórmula $-ORa$, donde Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

25 "Alcocarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(O)ORa$, donde Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.

"Alquiltio" se refiere a un radical de fórmula $-SRa$, donde Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, etc.

30 "Amino" se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHRa$ o $-NRaRb$, opcionalmente cuaternizado, en el que Ra y Rb son, independientemente, un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

"Halógeno" o "halo" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

35 Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo tal como un grupo alcanóilo C1-6 tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y, más preferiblemente, 1-3 átomos de carbono; grupos alquenoilo y alquinoilo incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces a oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más átomos de carbono, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cada sustitución es independiente de la otra.

55 La presente invención no incluye la síntesis del producto intermedio descrita en el documento EP 276 834 A que corresponde al compuesto de fórmula I general en la que R_1 es metilo, $R_3 = R_4 = R_2 = H$, $R_5 = R_6 =$ metilo, $n = 2$, $m = 0$ y la línea de puntos es un doble enlace. La presente invención tampoco incluye la síntesis de productos intermedios descrita en *Indian Journal of Chemistry*, Sección B, 1980, 19b, 243-45 que corresponde a ciertos compuestos de fórmula I general en la que R_5 y R_6 forman juntos un grupo 5-etoxi, 2-oxopirrolidino o 5,2-dioxopirrolidino.

Compuestos individuales particulares de la invención que caen bajo la fórmula (I) incluyen los compuestos enumerados a continuación:

1. 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
2. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
- 5 3. 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
4. oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
5. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
6. 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
7. oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
- 10 8. 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
9. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
10. 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
11. 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol,
12. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol,
- 15 13. 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
14. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
15. (E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
16. oxalato de (E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
17. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
- 20 18. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il] etiliden)-1H-indazol,
19. oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il] etiliden)-1H-indazol,
20. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
21. 1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil) isoquinolina,
22. oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil) isoquinolina,
- 25 23. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
24. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol
25. oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
26. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
27. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
- 30 28. 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
29. oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
30. 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
31. oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
32. 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
- 35 33. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
34. 2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)insoindolina,
35. oxalato de 2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)insoindolina,

ES 2 371 553 T3

36. 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c] pirazol,
37. 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
38. 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)ciclopenta[c] pirazol,
39. 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
- 5 40. oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
41. 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c] pirazol,
42. dioxalato de 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c] pirazol,
43. 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil) isoquinolina,
44. oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoquinolina,
- 10 45. 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
46. *cis*-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta [c]pirazol,
47. oxalato de *cis*-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta [c]pirazol,
48. *cis*-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
49. oxalato de *cis*-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
- 15 50. 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]-etil)ciclopenta[c]pirazol,
51. oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]-etil)ciclopenta [c]pirazol,
52. N-bencil-2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)-N-metil-etanamina,
53. mezcla diastereomérica de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
54. N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
- 20 55. 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
56. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
57. 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
58. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
59. 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
- 25 60. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
61. N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
62. oxalato de N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
63. 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
64. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
- 30 65. 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
66. oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
67. *cis*-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
68. oxalato de *cis*-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
69. N-bencil-2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
- 35 70. 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol,
71. oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol,

ES 2 371 553 T3

72. 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
73. (+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
74. oxalato de (+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
75. (-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
- 5 76. oxalato de (-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
77. oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
78. oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
79. (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metil-etanamina,
80. oxalato de (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metil-etanamina,
- 10 81. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
82. oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
83. (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolino-4-il)-etiliden)-1H-indazol,
84. oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetil-morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol,
85. (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol,
- 15 86. oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)-etiliden)-1H-indazol,
87. (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
88. oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)-etiliden)-1H-indazol,
89. (E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
90. oxalato de (E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
- 20 91. (E)-4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
92. (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
93. 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
94. oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
95. oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclo penta[c]pirazol,
- 25 96. 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]c iclopenta[c]pirazol,
97. oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]c iclopenta[c]pirazol,
98. 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
99. oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
100. 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
- 30 101. 4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
102. 4-(2-(azepan-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
103. N-bencil-2-(1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
104. 1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
105. oxalato de 1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
- 35 106. (-)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
107. (+)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,

108. N-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)etil)-N-metilciclohexanamina,
 109. 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
 110. 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 111. N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 5 112. 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1'-il]-etil)-1H-indazol.

Aunque se enumeran los oxalatos, otras sales farmacéuticamente aceptables también forman parte de este grupo de compuestos preferidos.

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

15 El término "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, cuando se administra al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también caen dentro del alcance de la invención, puesto que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica.

20 Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos previstos en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetona o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácido 25 mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales básicas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos 30 básicos.

Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que se administre un compuesto por vía oral para que se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la 35 administración del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con la especie original.

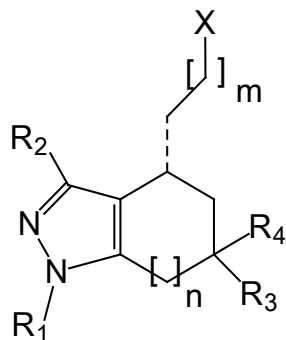
Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y engloba aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los 40 compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto de actina dado y se pueden encontrar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril 2002).

45 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son los solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

50 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 otras, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable, excluyendo aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo 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 de sus sales, solvatos o profármacos.

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

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



(II)

- 10 en la que R_1 - R_4 , m y n are son tal como se definieron 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_5 y R_6 son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I)

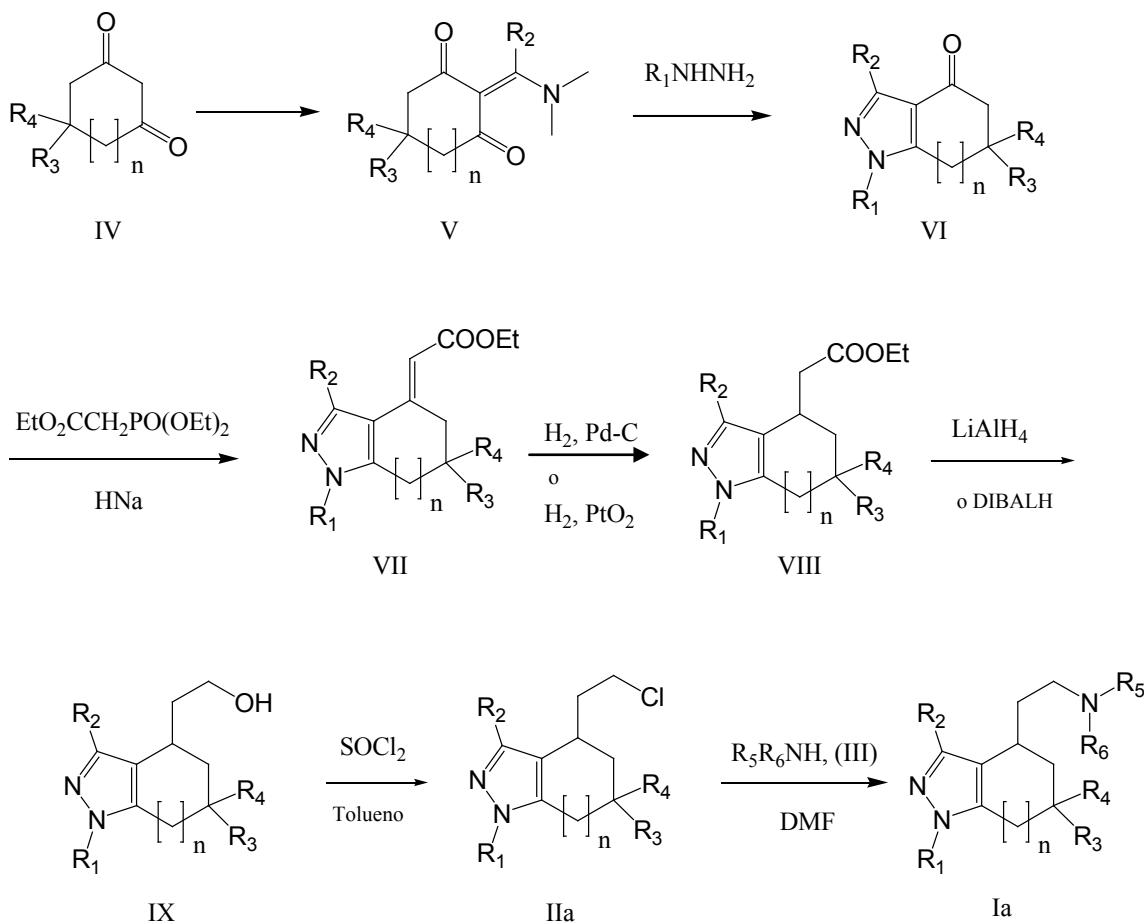
- 15 La reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico, pero sin limitarse a él, tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 . Los compuestos de fórmula (III) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

Los siguientes esquemas I a VI ilustran los procedimientos preferidos para preparar los compuestos de fórmula (I):

Procedimiento A:

- 20 Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (Ia), se pueden obtener de acuerdo con el proceso de síntesis descrito por el esquema I:

Esquema I



Tras el procedimiento A, los compuestos de fórmula (VII) se preparan según procedimientos conocidos a partir de la bibliografía. Véase, por ejemplo, Schenone, P., Mosti, L. Menozzi, G., *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 1355-1361; Peet, N.P., Letourneau, E., *Heterocycles*, 1991, 32, 41-72; Mosti, L., et al *Il Farmaco*, 1988, 43,763-774; Trehan, I.R. et al Indian Journal of Chemistry, Sección B, 1980, 19b, 243-45.

Tras el procedimiento A, los compuestos de fórmula (VIII) se preparan a partir de precursores de fórmula (VII) mediante hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores, tales como Pd-C o PtO₂, en un disolvente, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida o ácido acético. Asimismo, los compuestos de fórmula (VIII), cuando n = 0 y R₁ = H, pueden prepararse según el procedimiento descrito en el documento JP 5765369 A2.

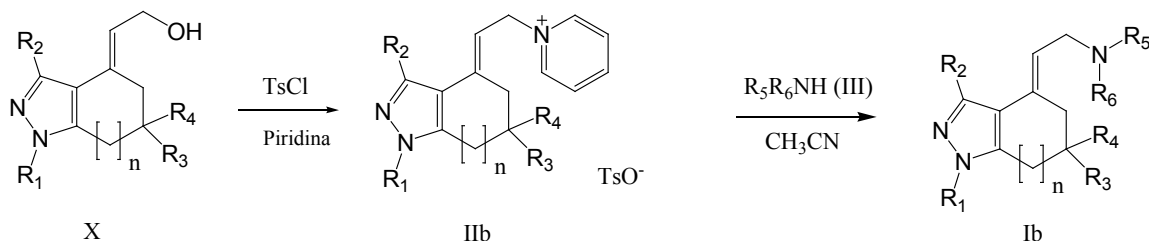
Tras el procedimiento A, los compuestos de fórmula (IX) se preparan a partir de productos intermedios de fórmula (VIII) mediante la reducción del grupo éster con hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte, tal como éter etílico, tetrahidrofurano o tolueno, a una temperatura apropiada que puede ser de entre -78°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Finalmente, tras el procedimiento A, los compuestos de fórmula (IIa) se preparan a partir de compuestos de fórmula (IX) mediante la transformación del grupo hidroxílico en un grupo saliente, tal como cloro, mediante la reacción con cloruro de tionilo en un disolvente inerte, tal como tolueno, a una temperatura apropiada que puede ser entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Procedimiento B:

Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (Ib), se pueden obtener según el proceso sintético descrito por el esquema II:

Esquema II



Tras el procedimiento B, los compuestos de fórmula (X) se preparan según procedimientos conocidos a partir de la bibliografía. Véase, por ejemplo, Trehan, I.R. et al *Indian Journal of Chemistry*, Sección B, 1980, 19b, 243-45.

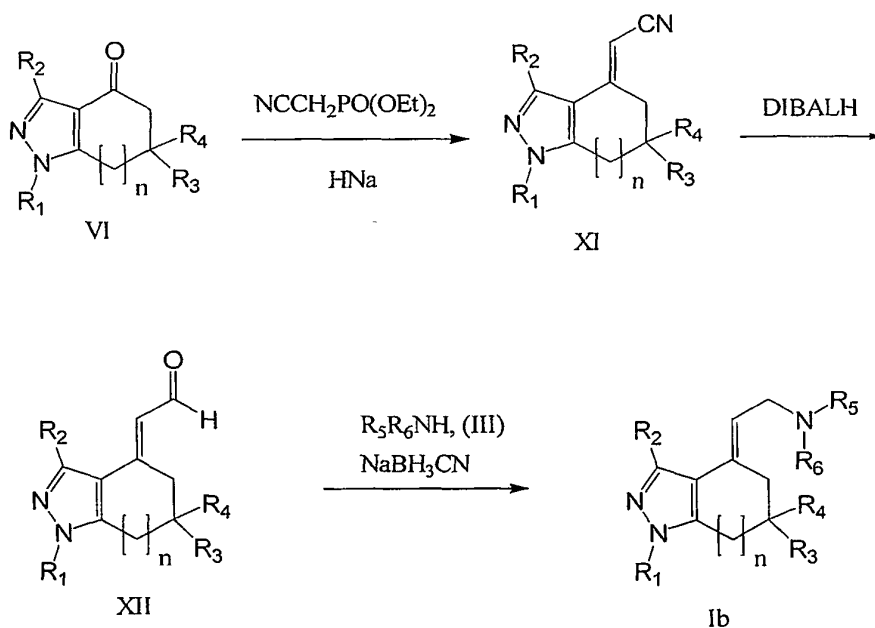
- 5 Tras el procedimiento B, los compuestos de fórmula (IIb) se preparan mediante la reacción de compuestos de fórmula (X) con cloruro de tosilo en piridina a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente.

Tras el procedimiento B, los compuestos de fórmula Ib se preparan mediante la reacción de compuestos de fórmula IIb con aminas de fórmula R₅R₆NH (III) en acetonitrilo.

Procedimiento C:

- 10 Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (Ib), se pueden obtener según el proceso sintético descrito por el esquema III:

Esquema III



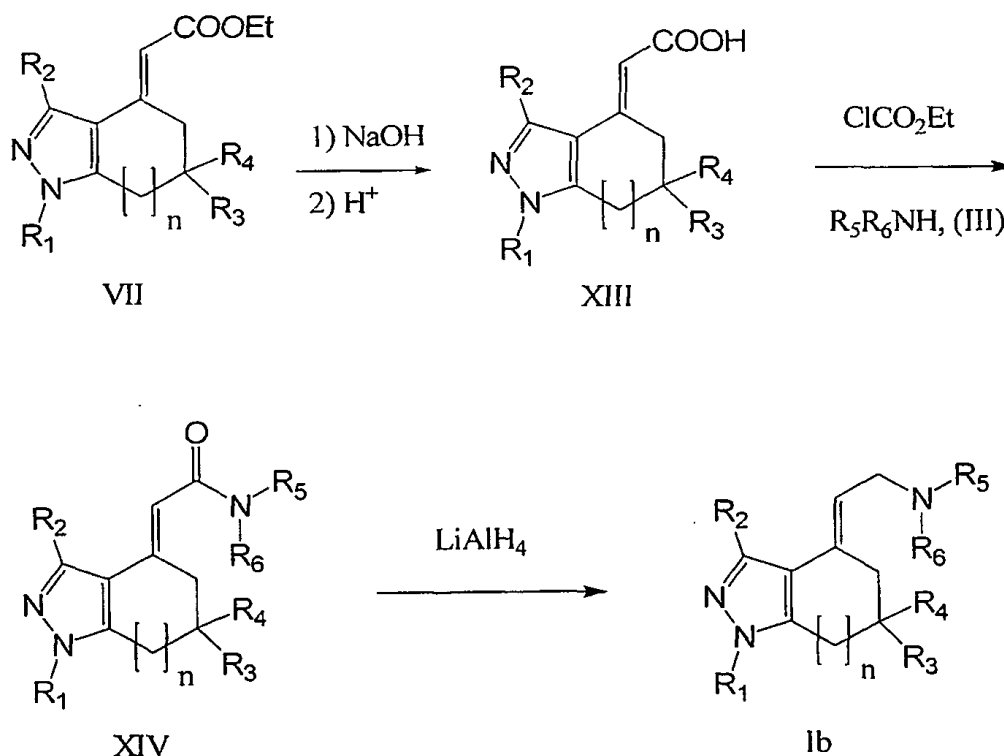
- 15 Tras el procedimiento C, los compuestos de fórmula (XI) se preparan según procedimientos muy conocidos a partir de compuestos de fórmula (VI). Véase, por ejemplo, Mosti, L. et al., *Il farmaco*, 1988, 43, 763-774.

Tras el procedimiento C, los compuestos de fórmula (XII) se preparan a partir de compuestos de fórmula (XI) mediante la reducción del grupo ciano con hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, tolueno o cloruro de metileno y a una temperatura apropiada de entre -78°C y temperatura ambiente.

- 20 Finalmente, tras el procedimiento C, los compuestos de fórmula (Ib) se preparan mediante la aminación reductora de los aldehídos de fórmula (XII) con aminas de fórmula R₅R₆NH (III) en presencia de agentes reductores tales como cianoborhidrato de sodio (NaBH₃CN) o borohidruro de sodio (NaBH₄) en un disolvente tal como metanol o etanol y a una temperatura apropiada de entre 0°C y temperatura ambiente.

Procedimiento D:

Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (Ib), se pueden obtener según el proceso sintético descrito por el esquema IV:

Esquema IV

5

Tras el procedimiento D, los compuestos de fórmula (XIII) se preparan a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante la hidrólisis del grupo éster con una base tal como NaOH, KOH o LiOH en una mezcla de agua y un alcohol tal como metanol o etanol, y a una temperatura apropiada de entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Tras el procedimiento D, los compuestos de fórmula (XIV) se preparan mediante la reacción de los compuestos de fórmula (XIII) con clorformato de alquilo, tal como clorformato de metilo, clorformato de etilo, clorformato de isoprenilo o clorformato de isobutilo, en presencia de una base tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, y el posterior tratamiento con las aminas de la fórmula $\text{R}_5\text{R}_6\text{NH}$ (III) en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, y a una temperatura apropiada de entre 0°C y temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XIV) también pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XIII) y las aminas de fórmula $\text{R}_5\text{R}_6\text{NH}$ (III) en presencia de reactivos que activan grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida. Esta reacción también puede llevarse a cabo usando las carbodiimidias en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida. Los compuestos de fórmula (XIV) también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) y las aminas de fórmula $\text{R}_5\text{R}_6\text{NH}$ (III) en presencia de N,N'-carbonildiimidazol.

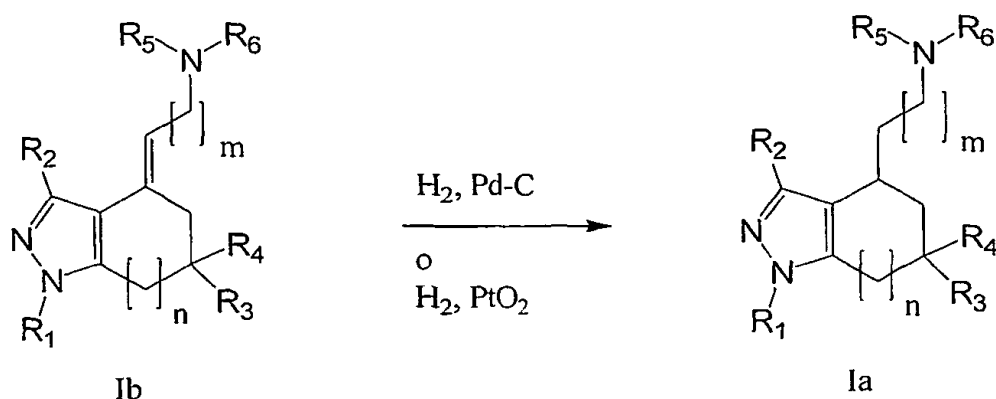
20

Tras el procedimiento D, los compuestos de fórmula (Ib) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (XIV) mediante la reacción con agentes reductores tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o en dos etapas usando tetrafluoroborato de trietiloxonio y borohidruro de sodio (E. Cereda, et al., Tetrahedron Letters, 21, 4977-4980, 1980).

25 Procedimiento E:

Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (Ia), se pueden obtener según el proceso sintético descrito por el esquema V:

Esquema V

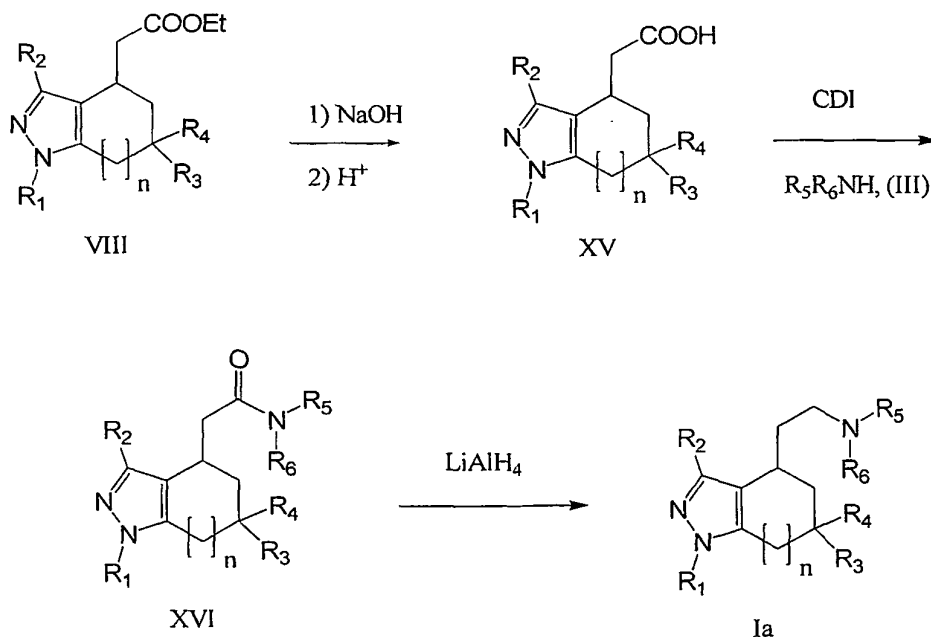


Tras el procedimiento E, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan a partir de compuestos de fórmula (Ib) mediante hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores tales como Pd-C o PtO₂, en un disolvente tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida o ácido acético.

Procedimiento F:

Los compuestos de fórmula (I), en particular los compuestos de fórmula (Ia), se pueden obtener según el proceso sintético descrito por el esquema VI:

Esquema VI



Tras el procedimiento F, los compuestos de fórmula (XV) se preparan a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante la hidrólisis del grupo éster con una base tal como NaOH, KOH o LiOH en una mezcla de agua y un alcohol tal como metanol o etanol, y a una temperatura adecuada que puede estar entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Tras el procedimiento F, los compuestos de fórmula (XVI) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (XV) y las aminas de fórmula R₅R₆NH (III) en presencia de N,N'-carbonildiimazol. Los compuestos de fórmula (XVI) también pueden prepararse por la reacción de los compuestos de fórmula (XV) con cloroformato de alquilo, tal como cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de isoprenilo o cloroformato de isobutilo, en presencia de una base tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, y el posterior tratamiento con las aminas de la fórmula R₅R₆NH (III) en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, y a una temperatura que puede estar entre 0°C y temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XVI) también pueden prepararse a partir de

los compuestos de fórmula (XV) y las aminas de fórmula R_5R_6NH (III) en presencia de reactivos de activación de grupos carbonilo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida. Esta reacción también puede llevarse a cabo usando las carbodiimidas en presencia de 1-benzotriazol o N-hidroxisuccinimida.

- 5 Tras el procedimiento F, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (XVI) mediante la reacción con agentes reductores tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o en dos etapas usando tetrafluoroborato de trietiloxonio y borohidruro de sodio.

- 10 Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante procedimientos convencionales, tales como cristalización, cromatografía y trituración. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o por resolución.

- 15 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyéndose tal forma en la composición farmacéutica. En el caso de las sales y los solvatos, los restos de disolventes y compuestos iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas; se pretende que la invención englobe todas esas formas.

- 20 También se describe un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por el receptor sigma, procedimiento que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por sigma que pueden tratarse están la diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, trastornos cognitivos, dependencia a la cocaína, discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, cáncer, dolor, especialmente dolor neuropático o alodinia o estado psicótico. Los compuestos de la invención también pueden emplearse como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

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

- 30 Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

- 35 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; agentes de relleno, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de 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 sódico.

- 40 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezclado, relleno o preparación de comprimidos. Las operaciones de mezclado repetidas pueden usarse para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de agentes de relleno. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos pueden prepararse mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse de forma opcional según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

- 45 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga ("bulking agents"), agentes tamponantes o tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos habituales tales como los descritos o nombrados en las Farmacopeas Española y de los Estados Unidos y en textos de referencia similares.

- 50 La administración de los compuestos o las composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales, y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades que se van a tratar.

Generalmente, una cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, de la gravedad del trastorno que se está tratando y del peso del paciente. Sin embargo, los

compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día, estando las dosis diarias totales habituales 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 administrarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

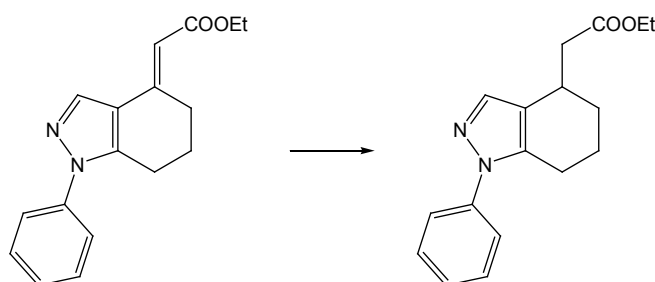
Los siguientes ejemplos se facilitan únicamente como ilustración adicional de la invención, no deben tomarse como una definición de los límites de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

10 Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (1)

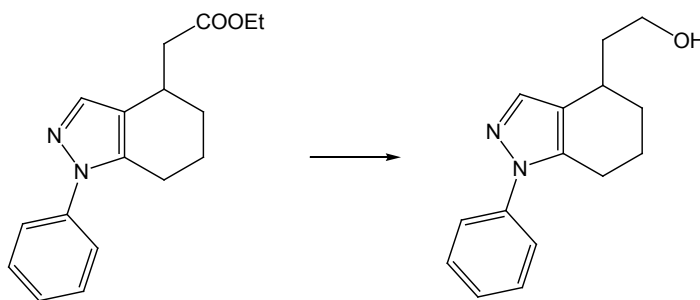
Etapa 1: Síntesis de 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo



Se añade Pd-C (150 mg, 10%) a una disolución de una mezcla de isómeros E/Z de (1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetato de etilo (1,6 g, 5,67 mmoles) en 50 ml de EtOH (etanol), y la disolución resultante se agita bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi, 344737,86 Pa) en un hidrogenador Parr durante 18 horas. La mezcla de reacción se purga con nitrógeno, se filtra a través de Celite y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (1,60 g, 5,63 mmoles, 99%, aceite).

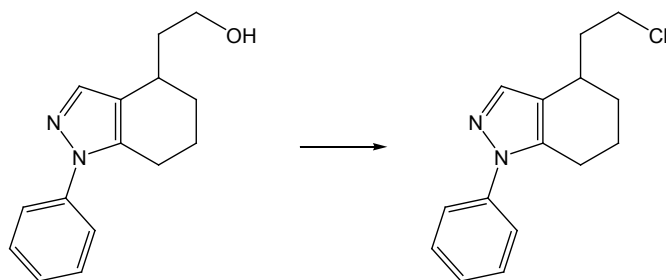
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,45 (dd, J= 15,4 Hz, J'= 8,0 Hz, 1H), 2,68 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 4,20 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 5H).

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



Una disolución de 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (1,40 g, 5,79 mmoles) en 5 ml de THF se añade sobre una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (300 mg, 7,9 mmoles) en 20 ml de THF a temperatura ambiente. La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y después se somete a reflujo durante 1 hora. La mezcla se hidroliza con hielo y NaOH (10%), se filtra a través de Celite y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol (1,10 g, 4,55 mmoles, 79%, aceite).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,84 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 4H), 7,57 (s, 1H).

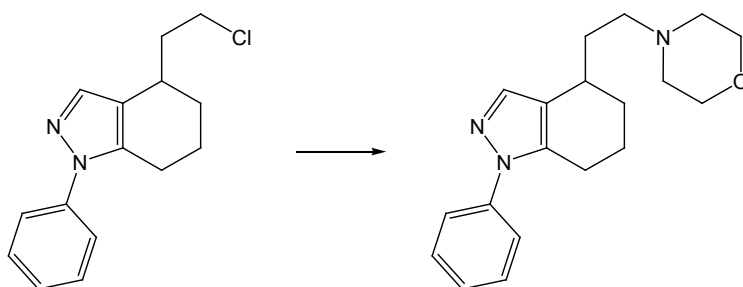
Etapa 3: Síntesis de 4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol

5

Se añade lentamente cloruro de tionilo (4 ml) a temperatura ambiente sobre una disolución de 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)etanol (516 mg, 2,13 mmoles) en 25 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se diluye en acetato de etilo y se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃. El disolvente se evapora a continuación a presión reducida, obteniéndose 4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (423 mg, 1,62 mmoles, 76%, aceite).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,70 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,55 (s, 1H).

10

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

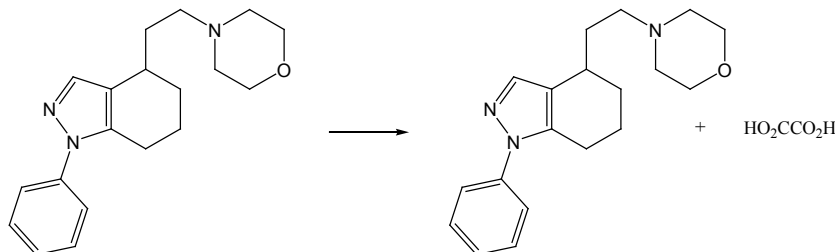
15

Una mezcla de 4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (423 mg, 1,62 mmoles), K₂CO₃ (336 mg, 2,43 mmoles), morfolina (0,42 ml, 4,87 mmoles) y una cantidad catalítica de KI en 20 ml de DMF se calienta a reflujo durante 18 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el producto bruto se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, y la fase orgánica se evapora a presión reducida. El producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (384 mg, 1,23 mmoles, 76%, aceite)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 2,40-2,60 (m, 6H), 2,69 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,51 (s, 1H).

Ejemplo 2:

20

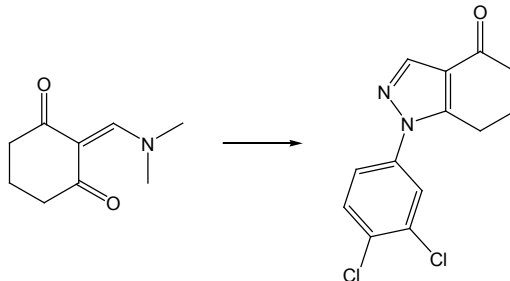
Síntesis de oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (2)

Se añade HO₂CCO₂H.2H₂O (156 mg, 1,23 mmoles) a una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (380 mg, 1,22 mmoles) en 4 ml de acetona dando oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (318 mg, mmoles, 59%, sólido blanco).

25

p.f.= 150-151°C

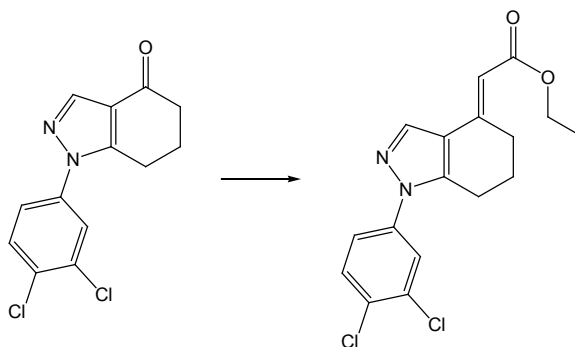
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, TFA): δ 1,36 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,71-1,93 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,56-2,77 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,44 (d, J= 12,7 Hz, 2H), 3,62 (t, J= 11,6 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 9,69 (m, 1H).

Ejemplo 3:**Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (3)****Etapas 1: Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona**

- 5 Una mezcla de clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)hidrazina (6,78 g, 31,8 mmoles) y acetato de sodio anhidro (2,60 g, 31,8 mmoles) en n-BuOH (20 ml) se añade lentamente a una disolución de 2-((dimetilamino)metil)ciclohexano-1,3-diona (5,32 g, 31,8 mmoles) en n-BuOH (100 ml) y ácido acético (5 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas, realizándose un seguimiento de la reacción mediante CCF (cromatografía en capa fina). El disolvente se evapora a presión reducida, el residuo se diluye en AcOEt y se lava con H₂O. El disolvente se evapora a continuación, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 1-(3,4-diclorofenil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (5,0 g, 17,79 mmoles, 56%, sólido naranja).

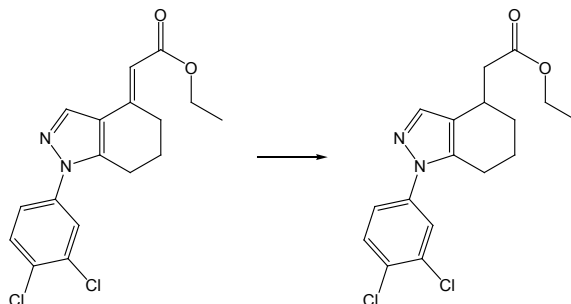
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,17 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,96 (t, J=6,1 Hz, 2H), 7,36 (t, J= 8,6 Hz, J'= 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

- 15 **Etapas 2: Síntesis de una mezcla de isómeros E/Z de (1-(3,4-diclorofenil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-iliden)acetato de etilo**



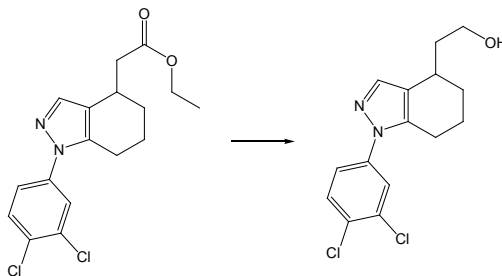
- 20 Una suspensión de hidruro de sodio (428 mg, suspensión al 60%, 10,6 mmoles) se añade bajo atmósfera de nitrógeno a una disolución de fosonoacetato de trietilo (2,40 g, 10,6 mmoles) en THF (40 ml) y se mantiene a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añade 1-(3,4-diclorofenil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (1,0 g, 3,56 mmoles) a la disolución anterior y la mezcla se mantiene a reflujo durante 18 horas, realizándose un seguimiento de la reacción con CCF. La disolución se vierte sobre agua y después se extrae con AcOEt. La fase orgánica se evapora a continuación a presión reducida obteniéndose un aceite que solidifica y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose una mezcla de isómeros E/Z de (1-(3,4-diclorofenil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-iliden)acetato de etilo (1,2 g, 3,41 mmoles, 96%, sólido naranja).

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,56 y 3,16 (2m, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,67 y 6,09 (2s, 1H), 7,35 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,90 y 8,83 (2s, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetato de etilo

5 Se añade PtO_2 (30 mg) a una disolución de una mezcla de isómeros E/Z de (1-(3,4-diclorofenil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-iliden)acetato de etilo (1,5 g, 4,27 mmoles) en ácido acético (25 ml); la mezcla se mantiene con agitación a una presión de 1 atm de H_2 . A continuación, se extrae una muestra y se realiza una ^1H RMN. La mezcla se filtra entonces, se diluye con AcOEt, y se lava con H_2O y con una disolución saturada de NaHCO_3 . El disolvente se evapora a continuación a presión reducida, dando 2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (1,0 g, 2,83 mmoles, pureza del 66%, aceite).

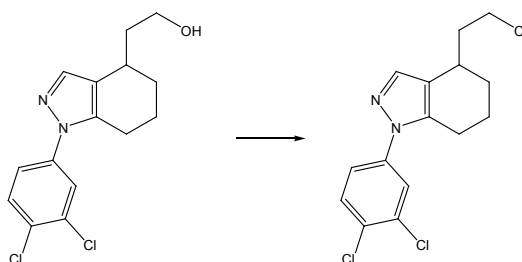
10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,44 (dd, $J=15,4$ Hz, $J'=7,9$ Hz, 1H), 2,61-2,73 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 4,20 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J=8,8$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

Etapa 4: Síntesis de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etanol.

15 Se añade lentamente una disolución de DIBALH (1 M) en tolueno (13 ml, 13,0 mmoles), manteniendo la temperatura de reacción inferior a -65°C , a una disolución de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (1,83 g, 5,2 mmoles) en 20 ml de Cl_2CH_2 anhidro enfriado a -75°C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se mantiene con agitación a -70°C durante 30 minutos, realizándose un seguimiento de la reacción mediante CCF. A continuación, la temperatura se eleva hasta 0°C , y se añaden 10 ml de agua fría, mientras se mantiene la temperatura en 0°C . Se forma un precipitado, que se filtra y se lava con Cl_2CH_2 . La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca y se evapora a presión reducida. El producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, dando 2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etanol (1,06 g, 3,41 mmoles, 66%, aceite).

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,90-2,18 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,79 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J=8,7$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

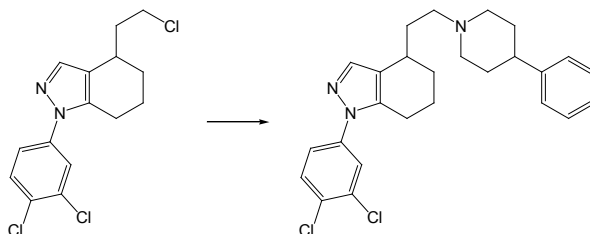
Etapa 5: Síntesis de 4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-(3,4-diclorofenil)-1H-indazol

25 Se añade lentamente cloruro de tionilo (4 ml) a temperatura ambiente sobre una disolución de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etanol (512 mg, 1,65 mmoles) en 20 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se diluye en acetato de etilo y se lava dos veces con una disolución de NaHCO_3 . El disolvente se evapora a continuación a presión reducida obteniéndose 4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-(3,4-diclorofenil)-1H-indazol (462 mg, 1,40 mmoles, 85%, aceite).

30

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,84-2,12 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,69 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J=8,6$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,65 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).

Etapas 6: Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol

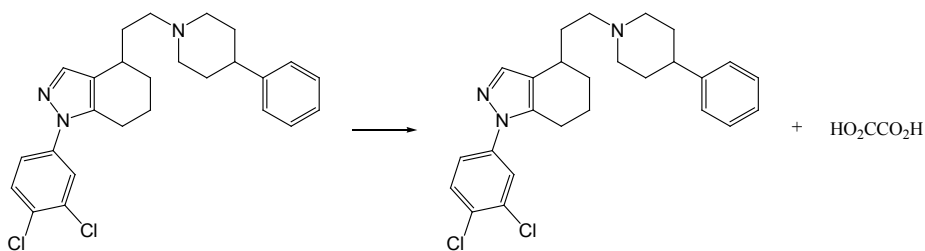


5 Una mezcla de 4-(2-cloroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-(3,4-diclorofenil)-1H-indazol (235 mg, 0,71 mmoles), K_2CO_3 (99 mg, 0,71 mmoles), 4-fenilpiperidina (97 mg, 0,71 mmoles) y una cantidad catalítica de KI en 5 ml de DMF se calienta a reflujo durante 18 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, el producto bruto se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, y la fase orgánica se evapora a presión reducida. El producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice obteniéndose 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (146 mg, 0,32 mmoles, 45%, aceite).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,36-2,30 (m, 12H), 2,50-2,83 (m, 6H), 3,20 (m, 2H), 7,18-7,40 (m, 6H), 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (d, $J=2,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 4:

Síntesis de oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (4)



15 Se añade $\text{HO}_2\text{CCO}_2\text{H}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 0,32 mmoles) a una disolución de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (140 mg, 0,31 mmoles) en 4 ml de acetona, dando oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (125 mg, 0,23 mmoles, 74%, sólido blanco).

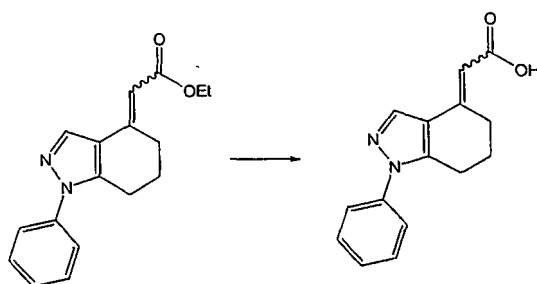
p.f.= 133-134°C

20 **Ejemplo 5:**

Síntesis de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (5)

Procedimiento D:

Etapas 1: Síntesis de la mezcla E/Z de ácido 2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acético

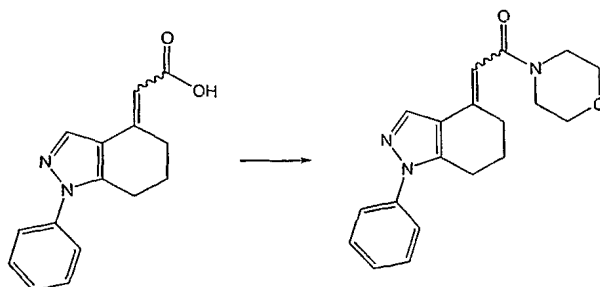


25 Se añaden H_2O (15 ml) y NaOH (3 ml, 7,5 mmoles) a una disolución de una mezcla de E/Z de 2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-ilidén)acetato de etilo (2,06 g, 7,31 mmoles) en etanol (30 ml) y se somete a reflujo durante 3 horas, siguiendo la reacción por medio de CCF. Se evapora el etanol bajo presión reducida y se acidifica con HCl 1 N, y se

filtra el precipitado que se forma, se lava con H₂O y se seca, dando una mezcla de E/Z (85/15) de ácido 2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acético (1,37 g, 5,39 mmoles, 74%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,94 (m, 2H), 2,59 (2 x m, (0,30 + 1,70)H), 2,86 (m, 2H), 5,70 y 6,12 (2 x s, (0,15 + 0,85)H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,94 y 8,85 (2 x s, (0,85 + 0,15)H).

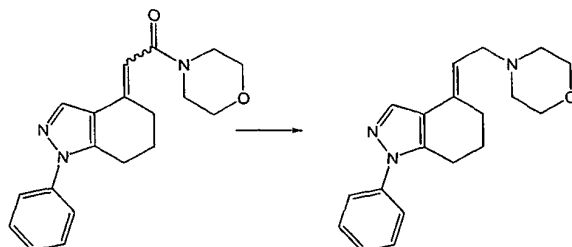
5 **Etapa 2: Síntesis de (E/Z)-4-(2-(1-fenil-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)-iliden)acetil)morfolina.**



10 Se añaden trietilamina (0,054 ml, 0,39) y clorofornato de etilo (0,037 ml, 0,30 mmoles) a una disolución de una mezcla de E/Z de ácido 2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-iliden)acético (100 mg, 0,39 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) enfriado a 0°C y se agita durante 45 minutos a 0°C. Entonces, se añade morfolina (0,034 ml, 0,39 mmoles) siguiendo la reacción por medio de CCF. Se lava la disolución con NaOH diluido, se separa la fase orgánica, se seca y se evapora bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice dando una mezcla E/Z (80/20) de 4-(2-(1-fenil-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)-iliden)acetil)morfolina (40 mg, 0,12 mmoles, 32%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,91 (m, 2H), 2,50 y 2,75-3,00 (2 x m, (0,40 + 3,60)H), 3,50-3,90 (m, 8H), 5,67 y 6,24 (2 x s, (0,20 + 0,80)H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,86 y 7,93 (2 x s, (0,80 + 0,20)H).

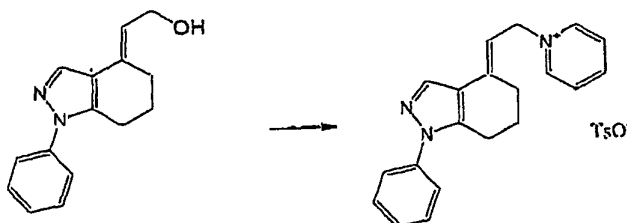
15 **Etapa 3: Síntesis de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol**



20 Se añade una mezcla de E/Z de 4-(2-(1-fenil-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)-iliden)acetil)morfolina (398 mg, 1,23 mmoles) a una mezcla de LiAlH₄ (129 mg, 3,70 mmoles) en THF (10 ml) enfriado hasta 0°C. Se deja que la temperatura de la reacción se incremente hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 horas y entonces se somete a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añade hielo. Se filtra el sólido insoluble y se lava con AcOEt. Se lava la fase orgánica con H₂O, se seca y se evapora bajo presión reducida, dando una mezcla E/Z de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (118 mg, 0,38 mmoles, 31%) y una mezcla E/Z de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (80,2 mg, 0,26 mmoles, 21%).

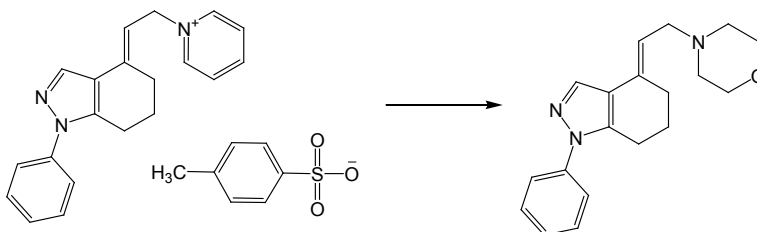
25 El espectro ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol coincide con el obtenido de acuerdo con el procedimiento A.

Otra síntesis para el compuesto (5):

Etapa 1: Síntesis de tolueno-4-sulfonato de 1-[2-(1-fenil-1,5,6,7-tetrahydro-indazol-4-iliden)-etil]-piridinio

5

Se añade cloruro de p-toluensulfonilo (210 mg, 1,10 mmoles) a una disolución de (E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etanol (254 mg, 1,05 mmoles) en 10 ml de piridina enfriada a 0°. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante CCF. A continuación, el disolvente se evapora, el producto bruto se diluye con CHCl₃, y se lava con una disolución diluida de NaHCO₃. La fase orgánica se evapora a presión reducida, obteniéndose tolueno-4-sulfonato de 1-[2-(1-fenil-1,5,6,7-tetrahidroindazol-4-iliden)-etil]-piridinio (300 mg, 0,63 mmoles, 60%, sólido amarillo).

Etapa 2: Síntesis de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol

10

Una mezcla de tolueno-4-sulfonato de 1-[2-(1-fenil-1,5,6,7-tetrahydro-indazol-4-iliden)-etil]-piridinio (290 mg, 0,63 mmoles) y morfolina (180 mg, 1,5 mmoles) en 15 ml de acetonitrilo se somete a reflujo durante 4 horas, siguiéndose la reacción mediante CCF. El disolvente se evapora a continuación, el producto bruto se diluye en acetato de etilo y se lava tres veces con agua. Después se evapora la fase orgánica a presión reducida. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice dando (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (110 mg, 0,36 mmoles, 57%, sólido beige, p.f. = 114-116°C).

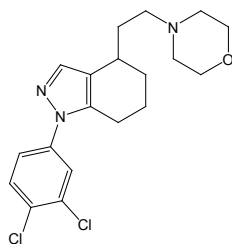
15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,87 (m, 2H), 2,40-2,62 (m, 6H), 2,81 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,18 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 5,81 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,81 (s, 1H).

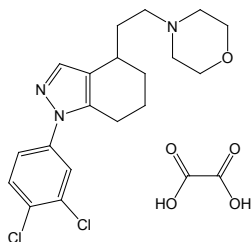
Los compuestos siguientes se preparan de una manera similar:

Ejemplo 6:

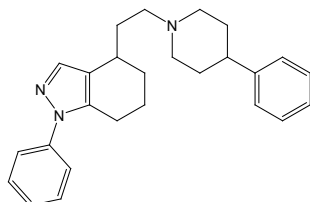
20

1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (6)

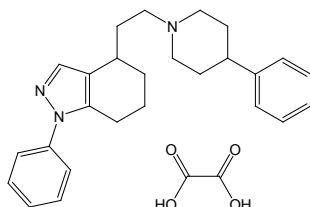
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 2,47 (m, 6H), 2,62-2,79 (m, 3H), 3,71 (t, J= 4,7 Hz, 4H), 7,34 (dd, J= 8,7 Hz, J'= 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,63 (d, J= 2,5 Hz, 1H), (65 mg, 0,17 mmoles, 23%, aceite).

Ejemplo 7:**Oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (7)**

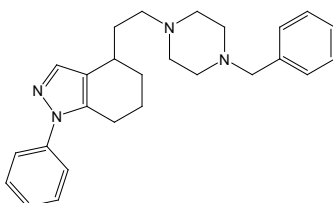
(45 mg, 0,10 mmoles, 59%, sólido crema, p.f.= 148,0-149,8°C).

Ejemplo 8:5 **4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (8)**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,79-2,11 (m, 8H), 2,23 (m, 2H), 2,48-2,85 (m, 6H), 3,22 (m, 2H), 7,16-7,35 (m, 6H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), (106 mg, 0,28 mmoles, 28%, aceite).

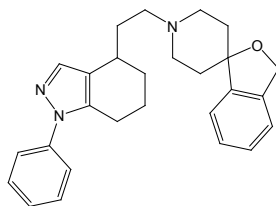
Ejemplo 9:10 **Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (9)**

(47 mg, 0,10 mmoles, 36%, sólido blanco, p.f.= 124-125°C).

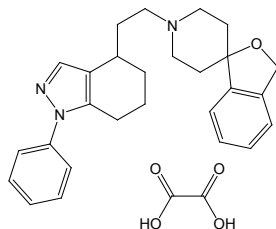
Ejemplo 10:**4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (10)**

15

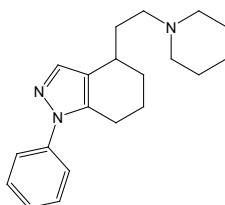
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 2,40-2,80 (m, 13H), 3,52 (s, 2H), 7,20-7,37 (m, 6H), 7,39-7,52 (m, 5), (110 mg, 0,27 mmoles, 23%, sólido beige, p.f.= 98-101°C).

Ejemplo 11:**4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol (11)**

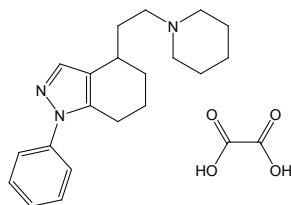
5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,88-2,05 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,10-7,30 (m, 5H), 7,37-7,48 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), (163 mg, 0,39 mmoles, 34%, aceite).

Ejemplo 12:**Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol (12)**

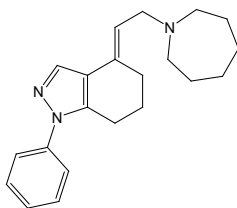
10 (148 mg, 0,29 mmoles, 74%, sólido blanco, p.f. = 133-135°C).

Ejemplo 13:**4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol (13)**

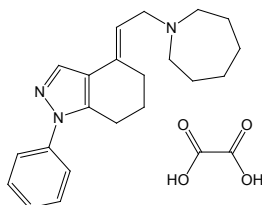
15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (m, 3H), 1,69 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 2,55 (m, 6H), 2,69 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), (83 mg, 0,27 mmoles, 23%, aceite).

Ejemplo 14:**Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol (14)**

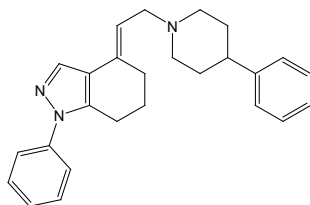
(50 mg, 0,13 mmoles, 48%, sólido blanco, p.f. = 185-188°C).

Ejemplo 15:**(E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (15)**

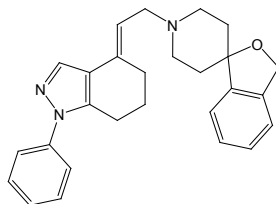
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,56-1,80 (m, 8H), 1,85 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,81 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,34 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 5,87 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), (17 mg, 0,05 mmoles, 11%, aceite).

5 Ejemplo 16:**Oxalato de (E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (16)**

(15 mg, 0,04 mmoles, 80%, sólido blanco, p.f.= 171-173°C).

Ejemplo 17:**10 (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (17)**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,90 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,82 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 5,90 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 7,18-7,38 (m, 6H), 7,47 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), (30 mg, 0,08 mmoles, 16%, sólido beige, p.f.= 110-112°C).

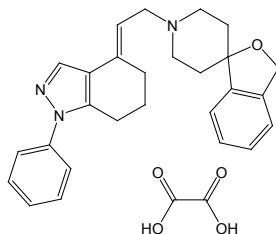
15 Ejemplo 18:**(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etiliden)-1H-indazol (18)**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,78-1,97 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,48-2,70 (m, 4H), 2,82 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,91 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,38 (m, 5H), 7,47 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), (50 mg, 0,12 mmoles, 24%, aceite).

20

Ejemplo 19:

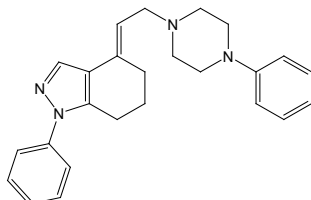
Oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etiliden)-1H-indazol (19)



5 (18 mg, 0,04 mmoles, 36%, sólido blanco, p.f.= 155-157°C).

Ejemplo 20:

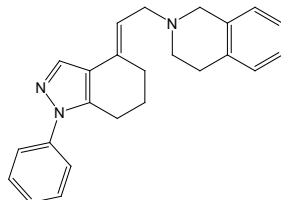
(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etiliden)-1H-indazol (20)



10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,89 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,83 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,28 (m, 6H), 5,87 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,86 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,22-7,37 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), (20 mg, 0,05 mmoles, 10%, sólido beige, p.f.= 114-116°C).

Ejemplo 21:

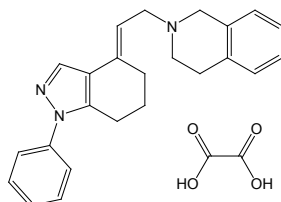
1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil)isoquinolina (21)



15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,90 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,38 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,93 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), (60 mg, 0,17 mmoles, 34%, aceite).

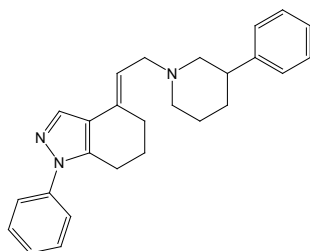
Ejemplo 22:

Oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil)-isoquinolina (22)

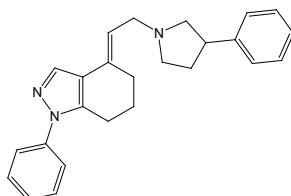


20

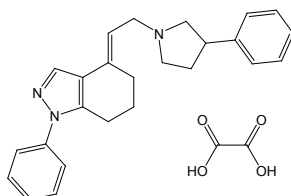
(25 mg, 0,06 mmoles, 40%, sólido blanco, p.f.= 217-218°C).

Ejemplo 23:**(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (23)**

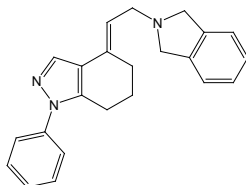
5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40-2,20 (m, 9H), 2,46 (m, 2H), 2,80 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,85-3,38 (m, 4H), 5,87 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,18-7,38 (m, 6H), 7,46 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), (46 mg, 0,12 mmoles, 24%, sólido beige, p.f.= 136-138°C).

Ejemplo 24:**(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (24)**

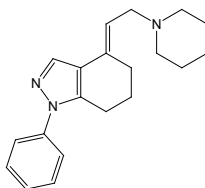
10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (M, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 5,83 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,09-7,30 (m, 6H), 7,34-7,46 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), (60 mg, 0,16 mmoles, 32%, aceite).

Ejemplo 25:**Oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (25)**

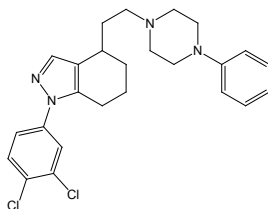
15 (46 mg, 0,10 mmoles, 67%, sólido blanco, p.f.= 178-181°C).

Ejemplo 26:**(E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (26)**

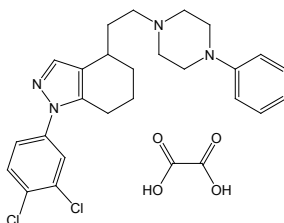
20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,91 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,83 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,70 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,20 (s, 4H), 5,93 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,20-7,50 (m, 9H), 7,83 (s, 1H), (20 mg, 0,06 mmoles, 12%, sólido beige, p.f.= 130-131°C).

Ejemplo 27:**(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (27)**

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 2,37-2,66 (m, 6H), 2,81 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 5,86 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), (60 mg, 0,20 mmoles, 40%, sólido beige, p.f.= 101-104°C).

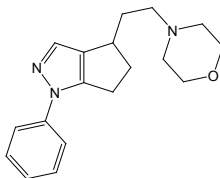
Ejemplo 28:**1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol (28)**

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 2,55-2,85 (m, 9H), 3,29 (s a, 4H), 6,83-6,95 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (dd, $J=8,8$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), (75 mg, 0,16 mmoles, 47%, aceite).

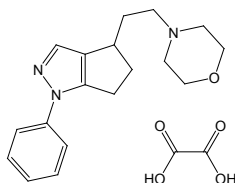
Ejemplo 29:**Oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol (29)**

15

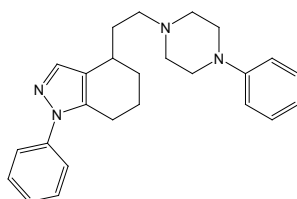
(50 mg, 0,09 mmoles, 60%, sólido blanco, p.f.= 183-184°C).

Ejemplo 30:**1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol (30)**

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,59 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,89-3,12 (m, 3H), 3,80 (s a, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,61 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), (114 mg, 0,38 mmoles, 72%, aceite).

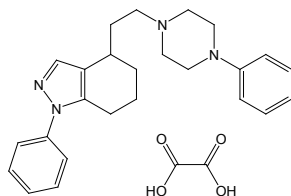
Ejemplo 31:**Oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol (31)**

(98 mg, 0,25 mmoles, 71%, sólido beige, p.f.= 159,0-161,8).

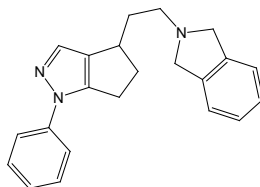
5 **Ejemplo 32:****4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol (32)**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (m, 1H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 6,85 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), (160 mg, 0,41 mmoles, 36%, aceite).

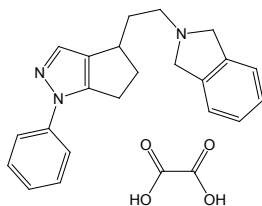
10

Ejemplo 33:**Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol (33)**

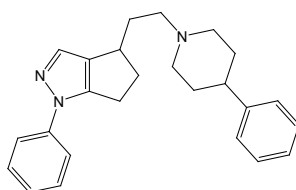
(150 mg, 0,31 mmoles, 76%, sólido blanco, p.f.= 177-80°C).

15 **Ejemplo 34:****2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)insoidolina (34)**

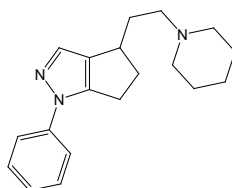
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,97 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 7,23 (s, 5H), 7,23 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,63 (d, J= 7,8 Hz, 2H), (93 mg, 0,28 mmoles, 70%, aceite).

Ejemplo 35:**Oxalato de 2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)insoidolina (35)**

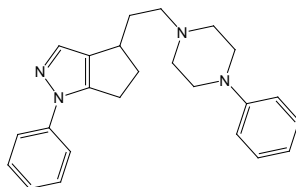
(35 mg, 0,08 mmoles, 33%, sólido grisáceo, p.f.= 195-197°C).

Ejemplo 36:5 **1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol (36)**

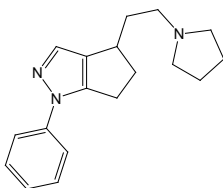
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,63 (m, 2H), 1,90-2,18 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,52-3,20 (m, 9H), 3,69 (m, 2H), 7,20-7,46 (m, 9H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2H), (41,8 mg, 0,11 mmoles, 27%, sólido beige, p.f.= 83-86°C).

Ejemplo 37:10 **1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol (37)**

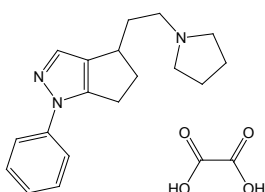
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,49 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,56 (m, 6H), 2,79 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 2H), (14 mg, 0,05 mmoles, 10%, sólido naranja, p.f.= 213-219°C).

15 **Ejemplo 38:****1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol (38)**

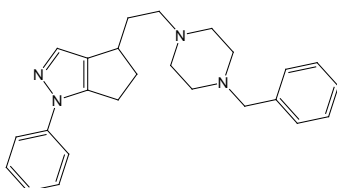
20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,90-3,20 (m, 3H), 3,24 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), (65 mg, 0,17 mmoles, 32%, sólido beige, p.f.= 82,5-83,5°C).

Ejemplo 39:**1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol (39)**

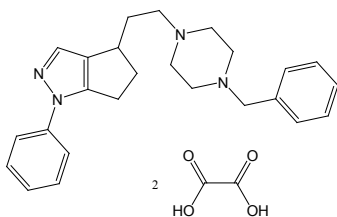
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,84 (m, 6H), 3,25 (m, 1H), 2,65 (m, 6H), 2,79 (m, 1H), 2,90-3,12 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,62 (d, J= 7,8 Hz, 2H), (55 mg, 0,20 mmoles, 38%, aceite).

Ejemplo 40:**Oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol (40)**

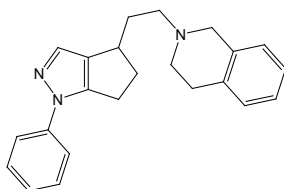
(21,5 mg, 0,06 mmoles, 33%, sólido blanco, p.f.= 134,2-136°C).

10 Ejemplo 41:**4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol (41)**

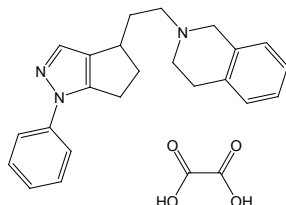
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,76 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,38-2,65 (m, 10), 2,78 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 7,18-7,39 (m, 6H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,62 (d, J= 7,8 Hz, 2H), (124 mg, 0,33 mmoles, 62%, aceite).

15 Ejemplo 42:**Dioxalato de 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol (42)**

(149 mg, 0,26 mmoles, 87%, sólido blanco, p.f.= 215-218°C).

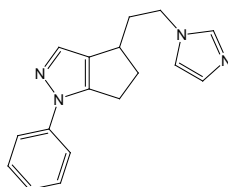
Ejemplo 43:**20 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoquinolina (43)**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,86 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,70-3,18 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), (73 mg, 0,21 mmoles, 39%, aceite).

Ejemplo 44:**Oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoquinolina (44)**

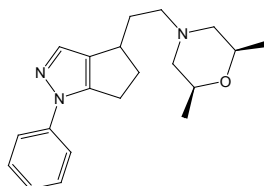
5

(47,9 mg, 0,11 mmoles, 58%, sólido beige, p.f. = 200,5-203,0°C).

Ejemplo 45:**4-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol (45)**

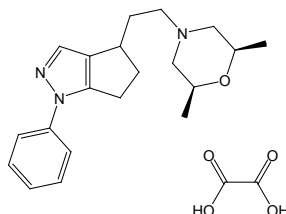
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,04 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), (65,8 mg, 0,24 mmoles, 44%, sólido naranja, p.f. = 102,9-105,7°C).

10

Ejemplo 46:**cis-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta-[c]pirazol (46)**

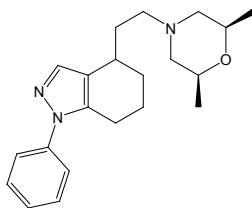
15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,17 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H), 1,78 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 3,02 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), (220 mg, 0,68 mmoles, 64%, aceite).

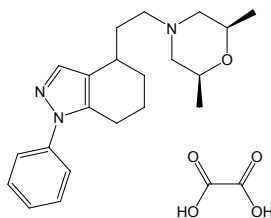
Ejemplo 47:**Oxalato de cis-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta-[c]pirazol (47)**

20

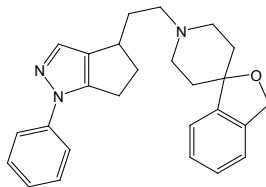
(193 mg, 0,46 mmoles, 68%, sólido blanco, p.f. = 160,2-161,5°C).

Ejemplo 48:***cis*-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (48)**

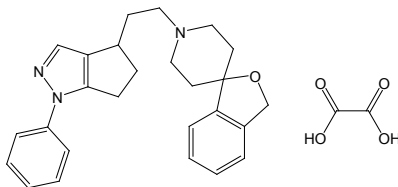
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,70 (d, J= 6,3 Hz, 6H), 1,42 (m, 1H), 1,56-1,84 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,62-2,90 (m, 5H), 3,74 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 5H), (200 mg, 0,59 mmoles, 51%, aceite).

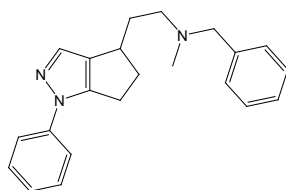
Ejemplo 49:**Oxalato de *cis*-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (49)**

(150 mg, 0,35 mmoles, 61%, sólido blanco, p.f.= 186,6-190,0°C).

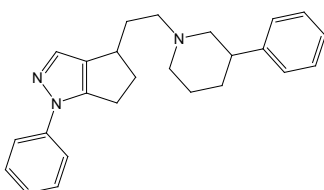
10 Ejemplo 50:**1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)ciclopenta[c]pirazol (50)**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,60-1,92 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,70-3,12 (m, 6H), 5,06 (s, 2H), 7,05-7,30 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,62 (d, J= 7,6 Hz, 2H), (159 mg, 0,40 mmoles, 74%, aceite).

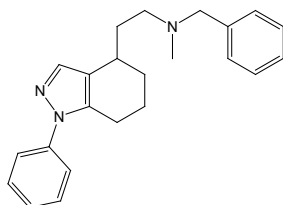
15 Ejemplo 51:**Oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)ciclopenta [c]pirazol (51)**

Ejemplo 52:**N-bencil-2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)-N-metiletanamina (52)**

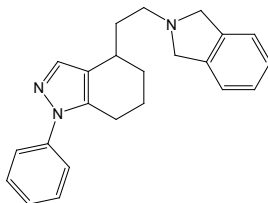
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,32 (s a, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 9H), 7,61 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), (60 mg, 0,18 mmoles, 37%, aceite).

5 **Ejemplo 53:****Mezcla diastereomérica de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol (53)**

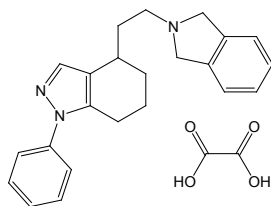
(128 mg, 0,35 mmoles, 65%, aceite).

Ejemplo 54:10 **N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina (54)**

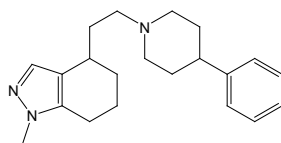
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,39 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 7,20-7,53 (m, 11H), (149,7 mg, 0,43 mmoles, 45%, aceite).

Ejemplo 55:15 **4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (55)**

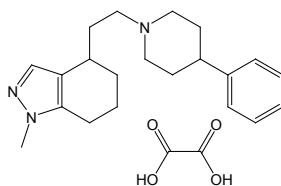
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (m, 1H), 1,62-1,909 (m, 2H), 1,92-2,15 (m, 3H), 2,72 (s a, 2H), 2,83-3,05 (m, 3H), 4,09 (s, 4H), 7,16-7,39 (m, 5H), 7,40-7,60 (m, 5H), (201 mg, 0,59 mmoles, 62%, aceite).

Ejemplo 56:**Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (56)**

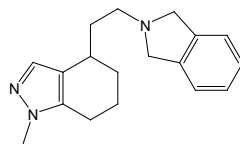
(146,9 mg, 0,34 mmoles, 60%, sólido grisáceo, p.f.= 195,7-200,0°C).

5 **Ejemplo 57:****4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (57)**

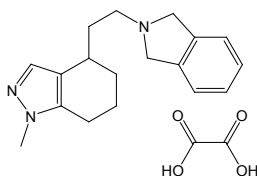
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,39 (m, 1H), 1,63-2,40 (m, 1H), 2,42-2,78 (m, 6H), 3,24 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,18-7,38 (m, 6H), (158 mg, 0,49 mmoles, 39%, sólido blanco, p.f.=63-70°C).

10 **Ejemplo 58:****Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (58)**

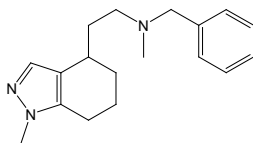
(77,5 mg, 0,19 mmoles, 40%, sólido blanco, p.f.= 117,3-120,5°C).

Ejemplo 59:15 **4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol (59)**

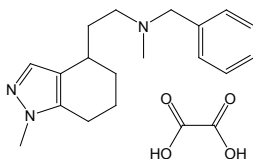
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 2,54 (s a, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,08 (m, 4H), 7,18-7,40 (m, 5H), (96,4 mg, 0,34 mmoles, 45%, aceite).

Ejemplo 60:20 **Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol (60)**

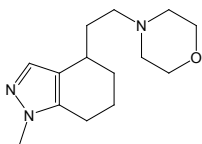
(51 mg, 0,14 mmoles, 45%, sólido grisáceo, p.f.= 150-151°C).

Ejemplo 61:**N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina (61)**

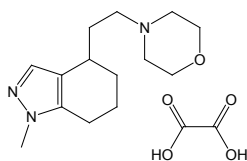
5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,42-2,62 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,20-7,42 (m, 6H), (90,8 mg, 0,32 mmoles, 43%, aceite).

Ejemplo 62:**Oxalato de N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina (62)**

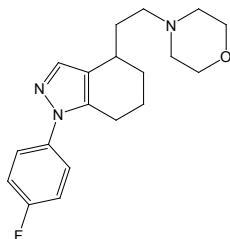
(42,6 mg, 0,11 mmoles, 37%, sólido blanco, p.f.= 140,2-141,7°C).

10 **Ejemplo 63:****4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (63)**

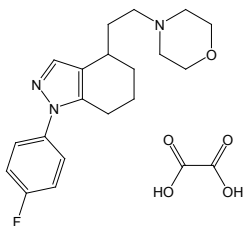
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 2,42-2,60 (m, 8H), 2,66 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), (60,8 mg, 0,24 mmoles, 32%, aceite).

15 **Ejemplo 64:****Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (64)**

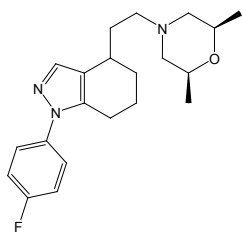
(22 mg, 0,06 mmoles, 30%, sólido blanco, p.f.= 137,7-139,3°C).

Ejemplo 65:20 **1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (65)**

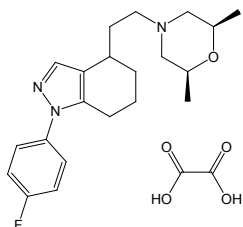
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 2,52 (m, 6H), 2,65 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,44 (dd, $J=9,2$ Hz, $J'=4,8$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), (84 mg, 0,25 mmoles, 46%, aceite).

Ejemplo 66:**Oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol (66)**

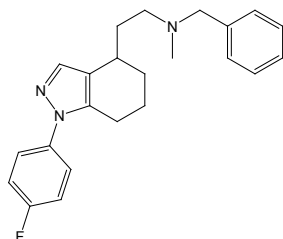
(67 mg, 0,16 mmoles, 70%, sólido blanco, p.f.= 148-151°C).

5 Ejemplo 67:**cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol (67)**

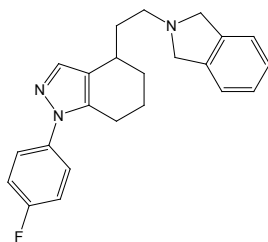
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (d, J= 6,3 Hz, 6H), 1,41 (m, 1H), 1,60-1,81 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 2,48 (t, J= 7,7 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 3H), 3,71 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,44 (dd, J= 9,1 Hz, J'= 4,8 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), (114 mg, 0,32 mmoles, 59%, aceite).

Ejemplo 68:**Oxalato de cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol (68)**

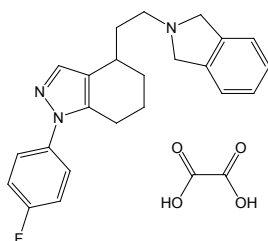
(86 mg, 0,19 mmoles, 63%, sólido blanco, p.f.= 164-169°C).

15 Ejemplo 69:**N-bencil-2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina (69)**

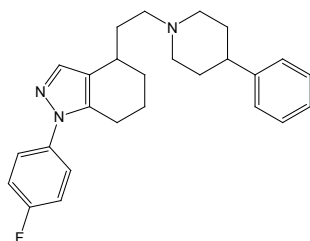
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,42 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,54-2,67 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 3,59 y 3,61 (Sistema AB, J_{AB}= 12,8 Hz, 2H), 7,21-7,40 (m, 7H), 7,43-7,56 (m, 3H), (100 mg, 0,28 mmoles, 52%, aceite).

Ejemplo 70:**1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol (70)**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 3H), 4,00 (s, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,46 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), (117 mg, 0,32 mmoles, 59%, aceite).

5 **Ejemplo 71:****Oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol (71)**

(55 mg, 0,12 mmoles, 40%, sólido grisáceo, p.f. = 176-179°C).

Ejemplo 72:10 **1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (72)**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,80-2,95 (m, 16H), 3,41 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,44 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), (65 mg, 0,16 mmoles, 30%, sólido beige, p.f. = 93-94,5°C).

Separación quiral del ejemplo 1

- 15 La separación enantiomérica del compuesto racémico 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (Ejemplo 1) se lleva a cabo mediante HPLC semipreparativa quiral, usando una columna Chiralpak AS, 10 micras p.s. 25x2 cm de Daicel. La fase móvil utilizada es n-hexano / etanol 95/5 v/v a una velocidad de flujo de 13 ml/min.

Datos del compuesto:

- 1^{er} pico: tiempo de retención = 11,5 min (ejemplos 73 y 74).

20 **Ejemplo 73****(+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol**

Aceite, $[\alpha]_D^{20} + 4,3$ (c=1, CHCl_3), ee (exceso enantiomérico) > 99,9%.

Ejemplo 74**Oxalato de (+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol**

102 mg, sólido blanco, p.f.= 175-176°C, $[\alpha]_D^{20} + 1,7$ (c=1, MeOH), ee 99,5%.

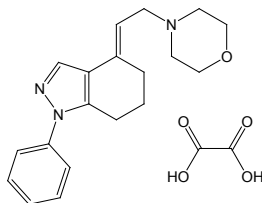
- 2° pico: tiempo de retención = 13,2 min (ejemplos 75 y 76).

5 **Ejemplo 75****(-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol**

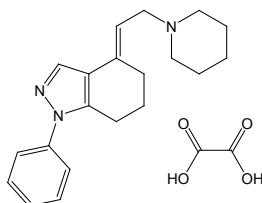
Aceite, $[\alpha]_D^{20} - 5,8$ (c=1, CHCl₃), ee > 98,4%.

Ejemplo 76**Oxalato de (-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol**

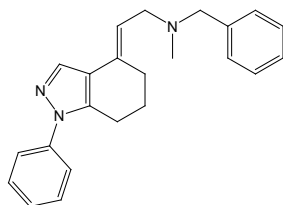
10 104 mg, sólido blanco, p.f.= 175-176°C, $[\alpha]_D^{20} - 1,3$ (c=1, MeOH), ee > 98,4%.

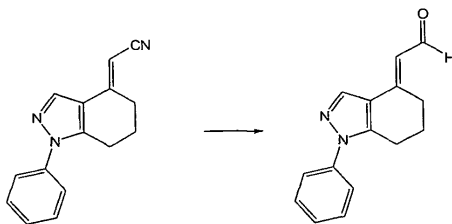
Ejemplo 77:**Oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (77)**

(127 mg, 0,32 mmoles, 16,7%, sólido blanco, p.f.= 156-157°C)

15 **Ejemplo 78:****Oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (78)**

(82 mg, 0,21 mmoles, 29,1%, sólido blanco, p.f.= 188-189°C)

Ejemplo 79:20 **Síntesis de (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metiletanamina (79)**

Procedimiento C:**Etap 1: Síntesis de (E)-2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetaldehído**

5 Se añade lentamente una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (0,7 ml, 0,7 mmoles) a una disolución de (E)-2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetonitrilo (120 mg, 0,51 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) enfriado hasta 0°C y se mantiene a esta temperatura durante 3 horas siguiendo la reacción con CCF. Se filtran el agua y una disolución de HCl 0,5 N y el sólido insoluble. La mezcla se diluye en cloruro de metileno y se lava con agua y con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase se elimina bajo presión reducida y el producto en bruto resultante se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, dando (E)-2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetaldehído (74,5 mg, 0,31 mmoles, 61%, aceite).

¹H RMN (300 MHz, CDC1₃): δ 2,02 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 6,31 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,93 (s, 1H), 10,11 (d, J= 8,1 Hz, 1H).

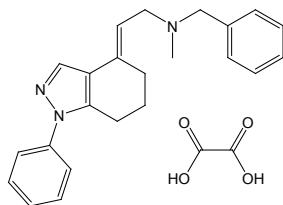
15 Cuando la reacción se lleva a cabo con la mezcla de isómeros E/Z de 2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetonitrilo, se obtiene una mezcla de isómeros E/Z de 2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetaldehído.

Etap 2: Síntesis de (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N- metiletanamina.

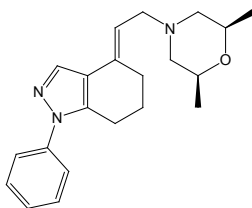
20 Una disolución de (E)-2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetaldehído (299 mg, 1,25 mmoles) y N-bencilmetilamina (0,18 ml, 1,38 mmoles) en metanol (20 ml) enfriado hasta 0°C se deja en agitación durante 20 minutos. Entonces, se añade cianoborohidruro de sodio (213 mg, 3,39 mmoles) a 0°C, y entonces se deja que incremente la temperatura hasta temperatura ambiente siguiendo la reacción con CCF. El disolvente se evapora a presión reducida, se diluye en acetato de etilo, se lava con agua y con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca y se evapora bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, dando (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metiletanamina (158 mg, 0,46 mmoles, 36%, aceite). ¹H RMN (300 MHz, CDC1₃): δ 1,87 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,81 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,23 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,88 (m, 1H), 7,20-7,50 (m, 10H), 7,83 (s, 1H),

25 Cuando la reacción se lleva a cabo con la mezcla de isómeros E/Z de 2-(1,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4H-indazol-4-iliden)acetaldehído, se obtiene una mezcla de isómeros E/Z de N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metiletanamina.

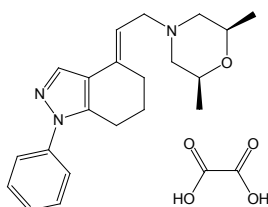
30 ¹H RMN (300 MHz, CDC1₃): δ 1,87 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,81 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,23 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,88 (m, 1H), 7,20-7,50 (m, 10H), 7,83 (s, 1H), (158 mg, 0,46 mmoles, 26%, aceite). **Ejemplo 80:**

Oxalato de (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metiletanamina (80)

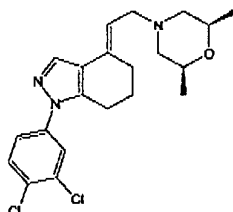
(118 mg, 0,27 mmoles, 59%, p.f.= 107-108°C, sólido amarillo).

Ejemplo 81:**(E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (81)**

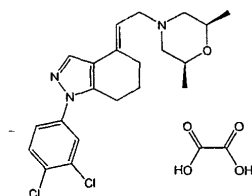
5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,80 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 3,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), (84 mg, 0,25 mmoles, 15%, aceite).

Ejemplo 82:**Oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (82)**

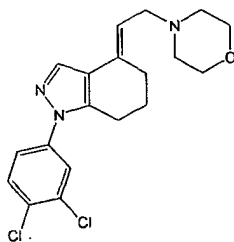
(40 mg, 0,09 mmoles, 37%, p.f.= 133-136°C, sólido amarillo).

10 Ejemplo 83:**(E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol (83)**

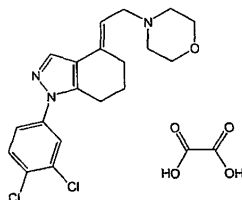
15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,75- 2,93 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), (95 mg, 0,23 mmoles, 72%, aceite amarillento).

Ejemplo 84:**Oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol (84)**

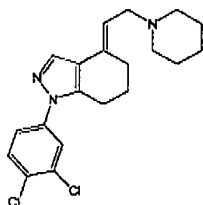
(59 mg, 0,12 mmoles, 51%, p.f.= 129-130°C, sólido blanco).

Ejemplo 85:**(E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol (85)**

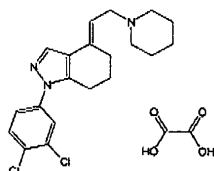
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,89 (m, 2H), 2,40-2,63 (m, 6H), 2,81 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 3,21 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 3,78 (m, 4H), 5,82 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 8,6 Hz, J'= 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), (97 mg, 0,26 mmoles, 79%, aceite amarillento).

Ejemplo 86:**Oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol (86)**

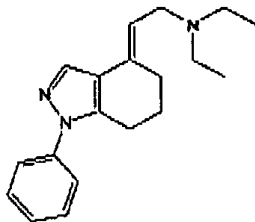
(66 mg, 0,14 mmoles, 54%, p.f.= 170-172°C, sólido blanco).

10 Ejemplo 87:**(E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (87)**

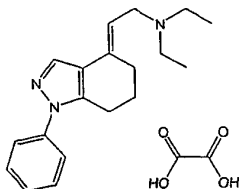
(42 mg, 0,11 mmoles, 48%, aceite amarillento).

Ejemplo 88:**15 Oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol (88)**

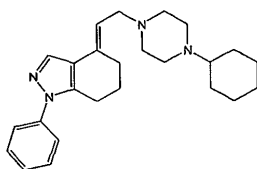
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,40-2,05 (m, 8H), 2,62 (m, 2H), 2,88-3,10 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,90 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,51 (dd, J= 8,6 Hz, J'= 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), (12 mg, 0,03 mmoles, 16%, p.f.= 100-102°C, sólido blanco).

Ejemplo 89:**(E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (89)**

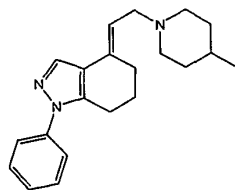
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (t, J= 7,2 Hz, 6H), 1,89 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,67 (q, J= 7,2 Hz, 4H), 2,82 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,36 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 5,83 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), (68,8 mg, 0,23 mmoles, 27,7%, aceite).

Ejemplo 90:**Oxalato de (E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (90)**

(34,2 mg, 0,09 mmoles, 10,6 %, p.f.= 163-164°C, sólido amarillento).

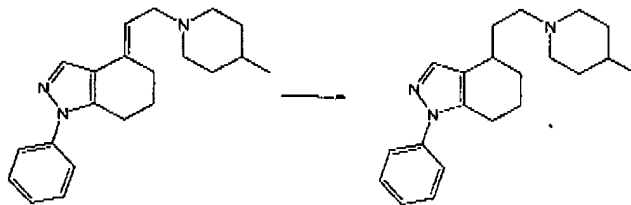
Ejemplo 91:**(E)-4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (91)**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,05-1,32 (m, 5H), 1,58-2,01 (m, 7H), 2,30 (m, 1H), 2,40- 2,75 (m, 10H), 2,81 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,17 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 5,83 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), (81 mg, 0,21 mmoles, 25%, p.f.= 124-130°C, sólido amarillento).

Ejemplo 92:**(E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (92)**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (d, J= 6,0 Hz, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,82- 2,03 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,81 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,14 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 5,86 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,82 (s, 1H),

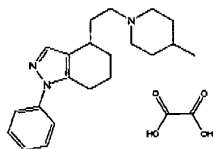
(30 mg, 0,09 mmoles, 11%, p.f. = 83-90°C, sólido blanco)

Ejemplo 93:**Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (93)****Procedimiento E:**

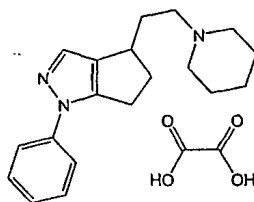
- 5 Se añade Pd-C (100 mg, 20%) a una disolución de una mezcla de isómeros E/Z de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol (324 mg, 1,01 mmoles) en 75 ml de EtOH, y la disolución resultante de agita en una atmósfera de hidrógeno (45 psi, 310264,08 Pa) en un hidrogenador Par durante 18 horas. La mezcla de reacción se purga con nitrógeno, se filtra a través de Celite y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice dando 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (130 mg, 0,40 mmoles, 40%, aceite).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (d, J= 6,3 Hz, 3H), 1,40-2,25 (m, 11H), 2,50 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,49 (s, 1H).

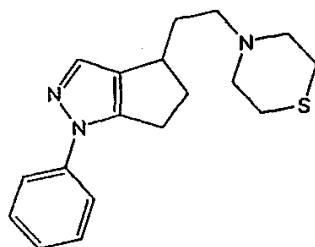
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (d, J= 6,3 Hz, 3H), 1,40-2,25 (m, 11H), 2,50 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,49 (s, 1H). (130 mg, 0,40 mmoles, 40%, aceite)

Ejemplo 94:**Oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol (94)**

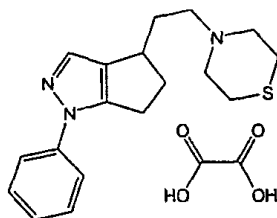
(55 mg, 0,13 mmoles, 33%, p.f. = 201-203°C, sólido beige)

Ejemplo 95:**20 Oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol (95)**

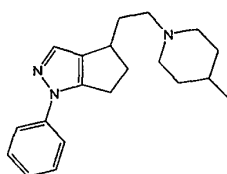
(75 mg, 0,19 mmoles, 68%, p.f.= 166-169°C, sólido beige)

Ejemplo 96:**1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]ciclopenta[c]pirazol (96)**

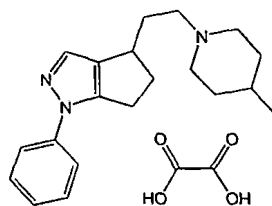
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,77 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,65-2,90 (m, 9H), 3,01 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,62 (d, J=8,5 Hz, 2H). (71 mg, 0,23 mmoles, 56%, aceite)

Ejemplo 97:**1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]ciclopenta[c]pirazol (97)**

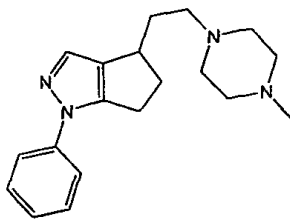
(48 mg, 0,12 mmoles, 52%, p.f.= 168-172°C, sólido grisáceo)

Ejemplo 98:**1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol (98)**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (d, J= 5,9 Hz, 3H), 1,35 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,01 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,62 (d, J= 8,2 Hz, 2H). (58 mg, 0,19 mmoles, 46%, p.f.= 78-82°C, sólido beige).

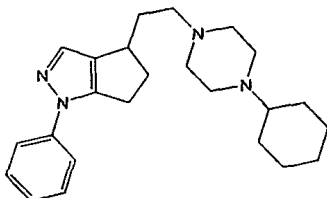
Ejemplo 99:**Oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol (99)**

(45 mg, 0,11 mmoles, 58%, p.f.= 198-206°C, sólido grisáceo)

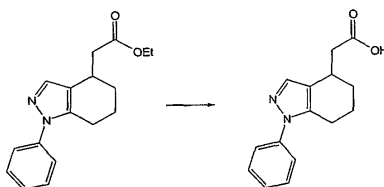
Ejemplo 100:**1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol (100)**

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,76 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,38-2,70 (m, 10H), 2,80 (m, 1H), 3,01 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,72 (d, $J=7,6$ Hz, 2H).

(30 mg, 0,10 mmoles, 24%, p.f.= 80-86°C, sólido beige)

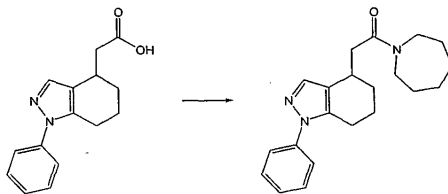
Ejemplo 101:**4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol (101)**

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06-1,30 (m, 5H), 1,58-1,98 (m, 7H), 2,24 (m, 2H), 2,40-2,85 (m, 11H), 3,00 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,63 (m, 2H). (35 mg, 0,09 mmoles, 22%, p.f.= 81-84°C, sólido beige)

Ejemplo 102:**Síntesis de 4-(2-(azepan-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (102)****Procedimiento F:**15 **Etapas 1: Síntesis de ácido 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acético**

20 Se añade $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (120 mg, 2,85 mmoles), disuelto en 1 ml de agua, a una disolución de 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetato de etilo (808 mg, 2,85 mmoles) en metanol (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora siguiendo la reacción por medio de CCF. El metanol se evapora bajo presión reducida, el residuo se suspende en agua y se acidifica con HQ diluido formando una pulpa que se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora a presión reducida, dando ácido 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acético (410 mg, 1,59 mmoles, 53%, sólido).

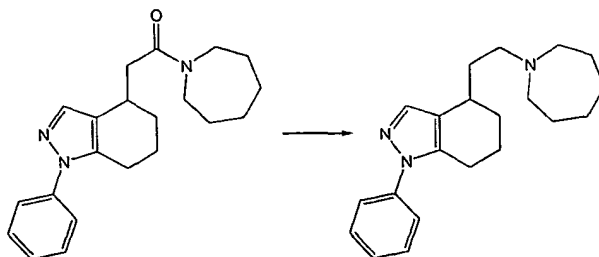
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,51 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,85-2,11 (m, 2H), 2,51 (dd, $J=15,7$ Hz, $J'=8,1$ Hz, 1H), 2,65-2,80 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,60 (s, 1H).

Etapas 2: Síntesis de 1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetil)azepano

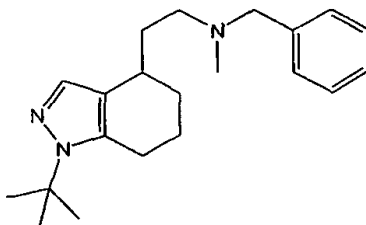
Se añade CDI (63,2 mg, 0,39 mmoles) a una disolución de ácido 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acético (100 mg, 0,39 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) enfriado en un baño de hielo, y se calienta hasta 45°C durante 2,5 horas. Entonces, se enfría hasta 0°C y se añade azacicloheptano (38,7 mg, 0,39 mmoles) y se calienta a 45°C durante 1 hora.

5 El disolvente se evapora bajo presión reducida, se diluye en AcOEt y se lava con HCl diluido. La fase orgánica se seca y se evapora bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, dando 1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetil)azepano (45 mg, 0,13 mmoles, 33%, aceite).

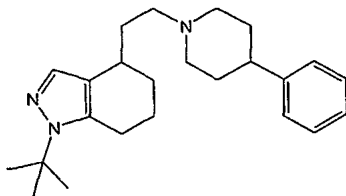
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (m, 1H), 1,52-1,81 (m, 9H), 1,92 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,47 (dd, $J=15,2$ Hz, $J'=7,6$ Hz, 1H), 2,61-2,75 (m, 3H), 3,42 (m, 3H), 3,59 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,57 (s, 1H).

10 Etapas 3: Síntesis de 4-(2-(azepan-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol

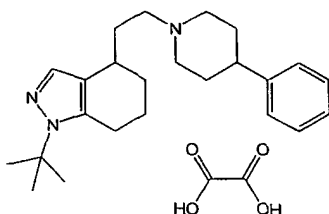
15 Se añade lentamente una disolución de 1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)acetil)azepano (60 mg, 0,18 mmoles) en THF anhidro (2 ml) a una suspensión de LiAlH_4 (20 mg, 0,53 mmoles) en THF anhidro (10 ml) enfriado hasta 0°C . La mezcla se somete a reflujo durante 3 horas, siguiendo la reacción por medio de TLC. La mezcla se enfría, y se añade agua y una disolución de NaOH, el precipitado se filtra y se lava con AcOEt. La fase orgánica se separa y se lava con agua y se seca, dando 4-(2-(azepan-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol (36 mg, 0,11 mmoles, 63%, aceite). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,60-2,05 (m, 14H), 2,60-2,92 (m, 9H), 7,30 (m, 1H), 7,40- 7,50 (m, 4H), 7,53 (s, 1H).

Ejemplo 103:**20 N-bencil-2-(1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina (103)**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (m, 1H), 1,50-2,05 (m, 14H, ($\delta = 1,60$, s, 9H)), 2,26 (s. a., 3H), 2,45-2,90 (m, 5H), 3,59 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 6H).

Ejemplo 104:**1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (104)**

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (m, 1H), 1,48-2,35 (m, 20H, (δ = 1,60, s, 9H)), 2,50- 2,90 (m, 6H), 3,21 (m, 2H), 7,18-7,38 (m, 6H).

Ejemplo 105:**Oxalato de 1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (105)**

(36 mg, 0,08 mmoles, 37 %, p.f.= 122-124°C, sólido blanco)

10 Separación quiral del ejemplo 61

La separación quiral de la **N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina (61)** racémica (257 mg) se lleva a cabo mediante HPLC semipreparativa quiral, usando una columna Chiralpak AD-H, 5 μm t.p., 25*2 cm Daicel. La fase móvil empleada es n-hexano/etanol/dietilamina (90/10/0,2, v/v/v) a un flujo de 17 ml/min. Datos de los compuestos:

15 1^{er} pico: tiempo de retención = 9,7 min. (compuesto 106)

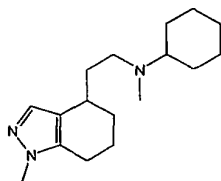
Ejemplo 106:**(-)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina**

97,1 mg, aceite, $[\alpha]_D^{20}$ - 9,1 (c=1, MeOH), ee (exceso enantiomérico) > 99,9%.

2^o pico: tiempo de retención = 12,9 min. (compuesto 107)

20 Ejemplo 107:**(+)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina**

96,9 mg, aceite, $[\alpha]_D^{20}$ + 8,2 (c=1, MeOH), ee (exceso enantiomérico) > 99,9%.

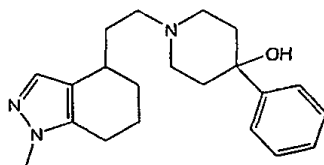
Ejemplo 108:**N-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)etil)-N-metilciclohexanamina (108)**

25

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,03-1,40 (m, 6H), 1,55-2,03 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 2,43- 2,58 (m, 3H), 2,60-2,73 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 7,28 (s, 1H). (155 mg, 0,56 mmoles, 77%, aceite).

Ejemplo 109:

4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1-metil-1H-indazol (109)



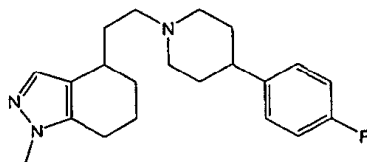
5

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (m, 1H), 1,50-2,10 (m, 9H), 2,40-3,20 (m, 9H), 3,71 (s, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,52 (m, 2H).

(44 mg, 0,13 mmoles, 18%, p.f.= 130-135°C, sólido naranja)

Ejemplo 110:

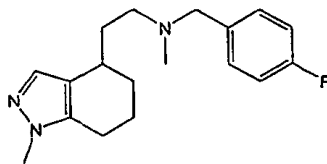
10 **4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fluorofenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol (110)**



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 11H), 2,54 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,97 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,30 (s, 1H). (135 mg, 0,40 mmoles, 54%, p.f.= 47-54°C, color naranja)

Ejemplo (111):

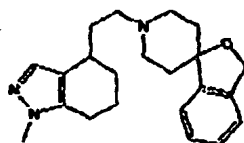
15 **N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina (111)**



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (m, 1H), 1,50-2,02 (m, 5H), 2,27 (s.a., 3H), 2,40-2,72 (m, 5H), 3,56 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,02 (t, J= 8,6 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (m, 2H). (68 mg, 0,23 mmoles, 31%, aceite)

Ejemplo 112:

20 **4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H).4'-piperidin]-1'-il]-etil)-1H-indazol (112)**



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (m, 1H), 1,42-2,10 (m, 9H), 2,40-2,80 (m, 7H), 3,04 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 7,17-7,37 (m, 5H).

(154 mg, 0,44 mmoles, 60%, p.f. = 95-100°C, sólido beige)

Ejemplos de actividad biológica

Se probaron algunos compuestos representativos de la invención para determinar su actividad como inhibidores de sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos:

Sigma-1

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

Cada tubo de ensayo contenía 10 µl de [³H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 µl de suspensión tisular hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración tisular final de aproximadamente 30 mg de peso neto de
 15 tejido/ml. La unión no específica se definió mediante la adición de una concentración final de 1 µM de haloperidol. Todos los tubos se incubaron a 37°C durante 150 min antes de la finalización de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio de Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron entonces cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) frío. Tras la adición de un cóctel de centelleo, se permitió que las muestras se equilibraran durante la noche. La
 20 cantidad de radiactividad unida se determinó mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante el procedimiento de Lowry et al. (1951).

Bibliografía

25 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.

Sigma-2

30 Los estudios de unión para el receptor σ_2 se llevaron a cabo tal como se ha descrito (Radesca et al., 1991) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de ratón deficiente ("knockout") en el receptor sigma tipo I (σ_1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado en hielo, pH 7,4, que contenía sacarosa 320 mM (tampón Tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 ciclos a 500 r.p.m.). Los homogeneizados se centrifugaron entonces a 1000 g durante 10 min a 4°C, y se guardaron los sobrenadantes. Los
 35 sedimentos se resuspendieron mediante agitación con vórtex en 2 ml/g de tampón Tris-sacarosa enfriado en hielo y se centrifugaron de nuevo a 1000 g durante 10 min. Los sobrenadantes a 1000 g combinados se centrifugaron a 31000 g durante 15 min a 4°C. Los sedimentos se resuspendieron mediante agitación con vórtex en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, y la suspensión se mantuvo a 25°C durante 15 min. Tras la centrifugación a 31000 g durante 15 min, los sedimentos se resuspendieron mediante homogenización suave en Potter Elvehjem hasta obtener un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.

40 Los tubos de ensayo contenían 10 µl de [³H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 µl de suspensión tisular (5,3 ml/g en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. La unión no específica se definió mediante la adición de una concentración final de 1 µM de haloperidol. Todos los tubos se incubaron a 25°C durante 120 min antes de la finalización de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio de Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron
 45 entonces tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Tras la adición de un cóctel de centelleo, se permitió que las muestras se equilibraran durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determinó mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante el procedimiento de Lowry et al. (1951).

Bibliografía

- Radesca, L., W.D. Bowen, y L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-(1-pyrrolidinil)ciclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, *J. Med. Chem.* 34, 3065-3074.
- 5 Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu Ll., 2003, Generation and phenotypic análisis of sigma receptor type I (Sigma1) knockout mice, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 18, 2188-2196.
- 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.
- 10 Los resultados se resumen en la siguiente tabla I:

Tabla I

Compuesto n.º	unión a sigma-1 (*)	unión a sigma-1 Ki (nM)	unión a sigma -2 (*)	binding sigma-2 Ki (nM)
1	99	2,8	74	474
4	100	10,6	98	316
5	94	37,2	39	
7	100	4,3	98,1	
9	101	1,5	107	37,5
10	100,1	6,1	70,2	
12	100	0,9	98,8	37
14	99,8	2,3	89	
16	99,9	1,5	93	
17	100	2,5	83,8	186
19	100,1	4,9	91	479,4
23	99,4	23,3	67,4	
24	100,4	1,1	102,6	49,5
27	99,6	7,5	77	
31	101,1	1,2	88,7	17,5
35	101	9,3	26,4	
36	102,8	5,9	87,9	
37	102	1,1	79,9	
40	101	3,5	97,3	
44	106	2,0	99,4	159
45	76,4	143,4	22,8	
47	103,8	1,8	95,9	
49	101,3	7,6	94,6	
51	106,6	31,3	113	

Compuesto n.º	unión a sigma-1 (*)	unión a sigma-1 Ki (nM)	unión a sigma -2 (*)	binding sigma-2 Ki (nM)
52	105,8	3,9	104	
54	105,1	8,7	100	
56	105,5	0,3	108,9	1,4
58	105,6	1,1	100,4	6,3
60	103,6	3,1	88,2	18,8
62	103,7	11,1	93,5	11,9
66	98,1	2,4		
68	98	14,9	99,8	35,2
69	102,7	2,6	99,3	21,7
70	100	16,2	107,9	14,4
74	99,4	13,4	79	
76	102,2	1,3	60,2	
94	102,9	1,9		
97	101,9	0,62		
99	102,1	1,5		

(*) % de compuesto marcado radiactivamente sustituido por el compuesto probado a 10^{-6} M

Efecto sobre capsaicina en el desarrollo de alodinia mecánica

Este modelo usa los filamentos de von-Frey y es un modelo para probar los efectos o los síntomas de dolor neuropático, alodinia, etc.

- 5 Interés del modelo:
- La inyección de 1 µg de capsaicina en animales experimentales produce dolor agudo seguido de hiperalgesia/alodinia
 - Los mecanismos implicados en el dolor agudo inducido por capsaicina e hiperalgesia se conocen relativamente bien (principalmente la activación de nociceptores periféricos y la sensibilización de neuronas de la médula espinal, respectivamente)
- 10 La **figura 1** muestra el protocolo de prueba para todas las pruebas con filamentos de von Frey. Tras la habituación, según la figura 1, en primer lugar se trataron los ratones con el compuesto de prueba (o disolvente en los controles). Entonces, se inyectó 1 µg de capsaicina (DMSO al 1%) en su pata dando como resultado el desarrollo de dolor en la pata afectada. Entonces, la pata afectada se trata con un estímulo mecánico y se mide el tiempo de latencia antes de que se retire la pata.
- 15 Usando esta prueba farmacológica según el ejemplo 2, 58, 62 y 77 mostraron un claro efecto antialodínico. Con una dosificación de 32 mg/kg se logró liberar al menos un 50% del dolor, mientras que el compuesto según el ejemplo 58 como el más potente alcanzó un 100% de analgesia con 2 mg/kg.
- El efecto de todos estos 4 compuestos probados se pudo invertir aplicando 40 mg/kg de PRE084 (un agonista de sigma muy conocido), asegurando que el efecto observado era debido a la unión a sigma.

20 Efecto sobre carragenina en el desarrollo de hiperalgesia térmica

También se evaluaron algunos compuestos para determinar su actividad antinociceptiva en el modelo de hiperalgesia térmica inducida por the carragenina en ratones. En este modelo, dos horas después de la inyección con carragenina en la pata, se usó la prueba plantar para evaluar la hiperalgesia térmica según el procedimiento descrito por Hargreaves et al. (1988). Los compuestos de los ejemplos 58 y 62.

La **figura 2** muestra el protocolo de prueba para todas las pruebas, mostrando que las diferencias están en el uso de carragenina en lugar de capsaicina y en las medidas de Hargreaves en lugar de los filamentos de von Frey.

5 Ambos compuestos eran altamente activos en este modelo, mostrando el compuesto según el ejemplo 58 casi un 90% de analgesia con 10 mg/kg y un 60% con 2,5 mg/kg. El compuesto según el ejemplo 62 mostró un 90% de analgesia con 40 mg/kg, un 75% con 10 mg/kg y un 40% con 2,5 mg/kg.

El efecto de ambos compuestos se pudo invertir aplicando 40 mg/kg de PRE084.

Nervio ciático

10 Además, también se evidenció la inhibición significativa de alodinia mecánica para el compuesto según el ejemplo 62 a 30 mg/kg s.c. en el modelo de unión al nervio ciático parcial (Seltzer et al., 1990) de dolor neuropático en ratones. Se usó la prueba de von Frey para evaluar alodinia mecánica 11-13 días después de cirugía.

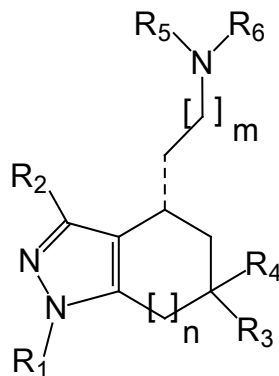
Bibliografía

Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. "A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia." Pain 1988; 32:77-88.

15 Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. "A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury." Pain 1990; 43:205-218.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



(I)

5 en la que

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

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

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

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

20 en la que el radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxycarbonilo;

en la que los radicales heterociclilo que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfonilamino, alquil o arilsulfonilamino, alquilarilsulfonilamino, acilamino, acetamido;

25 en la que los grupos amino pueden estar opcionalmente cuaternizados;

n se selecciona de 0, 1 y 2;

m se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4;

la línea de puntos ----- es un enlace sencillo o bien doble;

30 con la condición de que, cuando R_1 es fenilo, R_2 es H, la línea de puntos ----- es un enlace doble, m es 1 y R_5 y R_6 forman una 2,5-dioxopirrolidina o una 5-etoxi,2-oxo-pirrolidina; entonces, R_3 y R_4 no son ambos al mismo tiempo H o metilo;

o una sal, enantiómeros individuales, diastereómeros o mezclas de los mismos o isómeros Z/E si los enlaces dobles están presentes, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, amidas o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

35 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 es hidrógeno o alquilo.

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque m es 1 ó 2.

4. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque n es 0 ó 1.
5. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque R₃ y R₄ son ambos hidrógeno o alquilo.
- 5 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo, sulfonilamino, alquil o arilsulfonilamino, alquilarilsulfonilamino, acilamino, acetamido y arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo.
- 10 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₅ y R₆ forman juntos un heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo, sulfonilamino, alquil o arilsulfonilamino, alquilarilsulfonilamino, acilamino, acetamido que tienen de 3 a 7 átomos en el anillo.
8. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, que es:
- 15 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
oxalato de 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-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol
oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
(E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
- 20 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
- 25 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol,
oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol,
4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
(E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
- 30 oxalato de (E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etiliden)-1H-indazol,
oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etiliden)-1H-indazol,
(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
- 35 1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil)isoquinolina,
oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil)isoquinolina,
(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
(E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol
oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
- 40 (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,

- (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 5 oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoindolina,
 oxalato de 2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoindolina,
 10 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 15 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 dioxalato de 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoquinolina,
 oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoquinolina,
 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 20 *cis*-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 oxalato de *cis*-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
cis-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 oxalato de *cis*-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]-etil)ciclopenta[c]pirazol,
 25 oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]-etil)ciclopenta[c]pirazol,
 N-bencil-2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)-N-metiletanamina,
 mezcla diastereomérica de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 30 oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
 oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
 35 N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 oxalato de N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,

- 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 5 *cis*-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 oxalato de *cis*-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 N-bencil-2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol,
 oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol,
 10 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 (+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 oxalato de (+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 (-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 oxalato de (-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 15 oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
 oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metiletanamina,
 oxalato de (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metil-etanamina,
 (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol, u
 20 oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol
 (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetilmorfolino-4-il)-etiliden)-1H-indazol
 oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(*cis*-2,6-dimetil-morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol
 (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol
 oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)-etiliden)-1H-indazol
 25 (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol
 oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)-etiliden)-1H-indazol
 (E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1- fenil-1H-indazol
 oxalato de (E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1- fenil-1H-indazol
 (E)-4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol
 30 (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol
 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol
 oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol
 oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclo penta[c]pirazol
 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]c iclopenta[c]pirazol
 35 oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]c iclopenta[c]pirazol
 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol

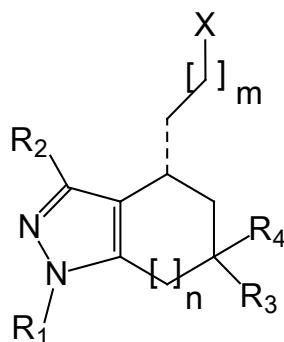
oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol
 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol
 4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol
 4-(2-(azepan-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol

5 N-bencil-2-(1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina
 1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol
 oxalato de 1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol
 (-)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina
 (+)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina

10 N-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)etil)-N-metilciclohexanamina
 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1-metil-1H-indazol
 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol
 N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina
 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]-etil)-1H-indazol

15 o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



(II)

20 en la que R₁-R₄, m y n son tal como se definieron en la reivindicación 1, y X es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que R₅ y R₆ son tal como se definieron en la reivindicación 1.

25 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, amidas, enantiómeros individuales, diastereómeros o mezclas de los mismos o isómeros Z/E si los enlaces dobles están presentes, o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la fabricación de un medicamento.

12. Uso según la reivindicación 11, en el que el medicamento es para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado mediados por el receptor sigma.

- 5 13. Uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, 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, inflamación, enfermedades autoinmunitarias o uso según la reivindicación 11 como herramienta farmacológica, como ansiolítico o como inmunosupresor.
14. Uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es dolor.

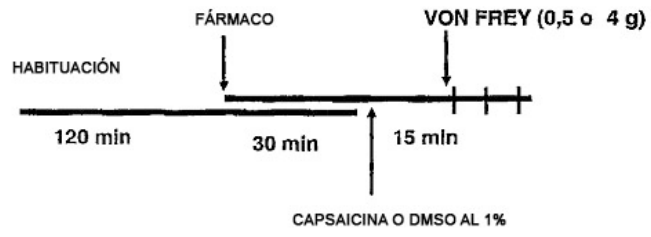


Figura 1

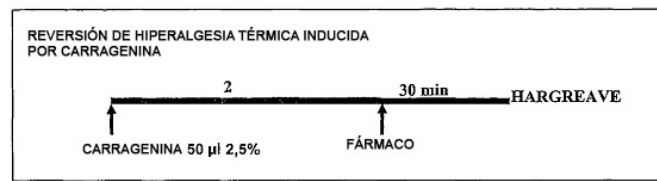


Figura 2