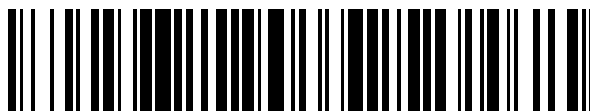


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 404**

51 Int. Cl.:
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07760624 .2**
- 96 Fecha de presentación: **13.04.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2012779**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ureas de indazolilo que inhiben los receptores vaniloideos de subtipo 1 (VR1)**

30 Prioridad:
14.04.2006 US 792099 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.07.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES
DEPARTMENT D377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK
ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-3502, US**

72 Inventor/es:
**LUKIN, Kirill A.;
CHI-PING HSU, Margaret;
FERNANDO, Dilinie P.;
KOTECKI, Brian J. y
LEANNA, Marvin R.**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 385 404 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

Procedimiento para la preparación de ureas de indazolilo que inhiben los receptores vaniloideos de subtipo 1 (VR1)

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al procedimiento de preparación de ureas de indazolilo que son útiles como inhibidores de los receptores vaniloideos de subtipo 1 (VR1). La invención también se refiere a los compuestos intermedios del procedimiento que genera las ureas de indazolilo y a los usos de los mismos.

10

Antecedentes

Los compuestos de fórmula general (I) que son antagonistas del receptor vaniloide de subtipo 1 (VR1) se prepararon originariamente a través de una ruta sintética descrita en el documento US 2006043351. La ruta sintética de la presente invención se basó en el tratamiento de una nitroanilina con nitrito de sodio para formar un compuesto intermedio de nitroindazol. Las últimas creaciones han proporcionado una nueva vía sintética muy eficiente que genera menos impurezas y presenta un procedimiento más económico para la generación de este valioso compuesto. La nueva ruta también incorpora los siguientes procedimientos químicos innovadores: un nuevo procedimiento para la preparación de 4-haloindazoles a través de la condensación con hidrazina de los correspondientes benzaldehídos halogenados o ciertos anillos de benceno sustituidos con cetona halogenados; un procedimiento para la protección selectiva de los haloindazoles en la posición N1 o N2 y un procedimiento para convertir los haloindazoles en ureas de indazolilo.

15

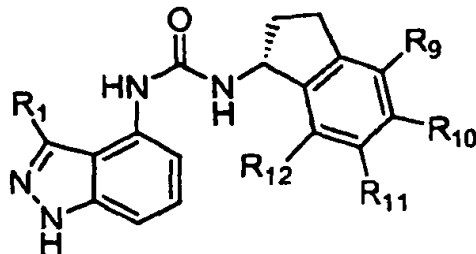
20

Los compuestos de fórmula general (1) que son antagonistas del receptor vaniloide de subtipo 1 (VR1) son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la hiperactividad del receptor vaniloide de subtipo 1 según lo descrito en el documento US 2005043351.

25

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención revela un nuevo procedimiento para fabricar compuestos de fórmula (I),



(I),

en la que, R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

35

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

40

R_A es hidrógeno o alquilo;

45

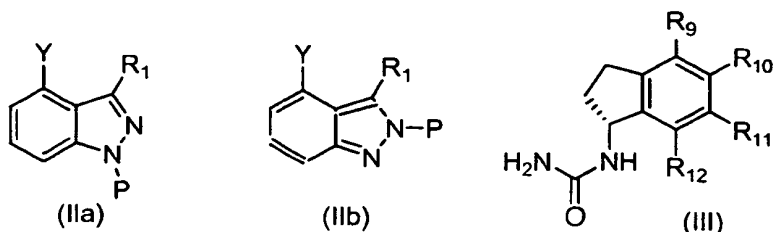
R_B es alquilo, arilo o arilalquilo; y

Z_A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo; y Z_B se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo, que comprende las etapas de:

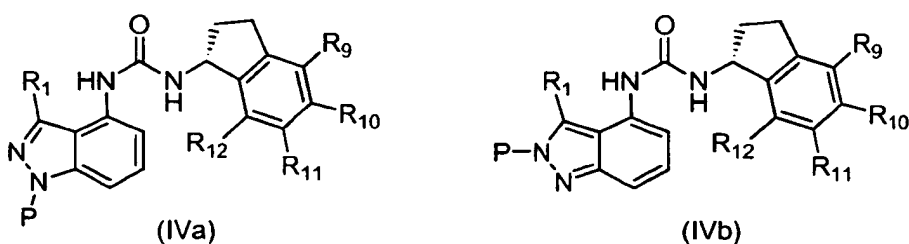
50

(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que comprende un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en los que P se selecciona del grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxycarbonilo, R₁ se define según el compuesto de fórmula (I) e Y es cloro o bromo, en presencia de catalizador de paladio y un ligando

basado fosfina,



- 5 proporcionando una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en los que R_1 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se definen según el compuesto de fórmula (I),



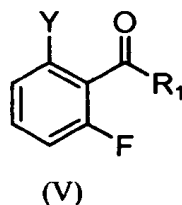
- 10 seguida de
 (b) tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos en las condiciones que proporcionen el compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) son útiles para controlar el dolor y los trastornos urinarios en mamíferos mediante la inhibición del receptor VR1.

- 15 Se entiende que el procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte, preferentemente, de nitrógeno. En el alcance de la presente invención, se entiende que hay varios catalizadores de paladio que se pueden utilizar en la etapa (a) que incluyen, pero sin limitación, acetato de paladio y $Pd_2(DBA)_3$. Se entiende que dentro del alcance de la presente invención, el ligando basado en fosfina puede incluir los ligandos de fosfina utilizados por los expertos en la técnica de las reacciones de acoplamiento de este tipo. Los ligandos de fosfina
 20 más preferidos incluyen, pero sin limitación, fosfato de xanteno, 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo y 5-(di-*t*-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'-*H*-[1,4']bipirazolilo. También se entiende que, en el procedimiento de la presente invención, la base de la etapa (a) puede ser fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, preferentemente, carbonato de cesio.

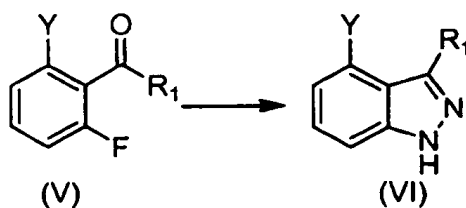
- 25 También se entiende que, en el procedimiento de la presente invención, la mezcla de la etapa (a) se calienta a reflujo durante 2-20 horas en un disolvente orgánico que incluye, pero sin limitación, THF, tolueno, DMF, NMP o dimetiléter de etilenglicol, preferentemente, dimetiléter de etilenglicol. En ciertas realizaciones, en las que Y es bromo, la mezcla de la etapa (a) se calienta generalmente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas en dimetiléter de etilenglicol. En algunos casos, cuando Y es bromo, la mezcla de la etapa (a) se calienta durante aproximadamente 5
 30 horas. En ciertas realizaciones, en las que Y es bromo, las condiciones preferidas incluyen el uso de $Pd_2(DBA)_3$, fosfato de xanteno y carbonato de cesio en la etapa (a).

- En otras realizaciones, en las que Y es cloro, la mezcla de la etapa (a) se calienta generalmente durante aproximadamente 5 a aproximadamente 20 horas en dimetiléter de etilenglicol. Cuando Y es cloro el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio. En ciertas realizaciones de la presente invención en las que Y es cloro, se describe el uso de acetato de paladio, 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo y fosfato de potasio en la etapa (a). Estas etapas van generalmente seguidas de filtración y/o precipitación para proporcionar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o una mezcla de los mismos.

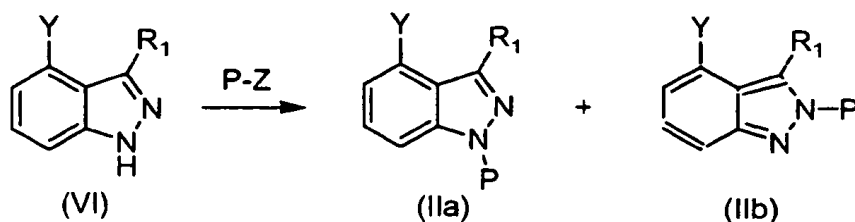
- 40 La presente invención también incluye un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb) según lo descrito en el Esquema 1. En una realización que describe el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb) se explica resumidamente la etapa (a), en la que el tratamiento de un meta-cloro- o meta-bromo-fluorobenceno con una base tal como, pero sin limitarse a, diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente se lleva a cabo entre una temperatura de aproximadamente $-50^\circ C$ a aproximadamente $-78^\circ C$ durante aproximadamente 1 a
 45 aproximadamente 3 horas. El procedimiento comprende además el tratamiento de la mezcla fría con un compuesto de fórmula $R_1C(=O)-X$, en la que R_1 es hidrógeno, alquenoilo o alquilo, y X es cloro, $(CH_3)_2N-$, fenoxilo o nitrofenoxilo, proporcionando un compuesto de fórmula (V),



El procedimiento de la presente invención comprende además el tratamiento del compuesto de fórmula (V) con hidrazina en un disolvente que incluye, pero sin limitación, DMF, DMSO o THF, preferentemente, DMSO, obteniéndose compuestos de fórmula (VI),

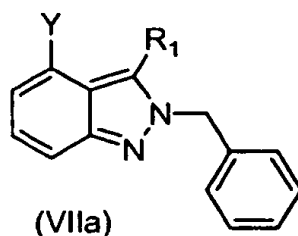


El procedimiento comprende, además, tratar el compuesto de fórmula (VI) con un reactivo P-Z, en el que P se selecciona del grupo que consiste en alcoxilquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo, tal como, pero sin limitación, cloruro de acetilo, anhídrido acético, bromuro de bencilo, cloroformiato de bencilo y dicarbonato de di-*tert*-butilo, proporcionando la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla del compuesto de fórmula (IIa) y del compuesto de fórmula (IIb),



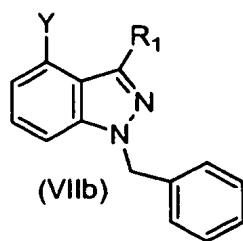
En una realización de la invención, se describe el procedimiento que comprende además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y bromuro de bencilo en un disolvente orgánico, p. ej., *N,N*-dimetilformamida, DMA, NMP, preferentemente, DMF a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 120°C durante el período de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 30 horas para introducir un grupo protector de bencilo sobre uno de los átomos de nitrógeno.

En otra realización preferida, el procedimiento incluye además tratar el compuesto de fórmula (VI) con bromuro de bencilo en *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 105°C a aproximadamente 115°C durante un período de entre aproximadamente 20 horas a aproximadamente 24 horas, proporcionando el compuesto de fórmula (VIIa),

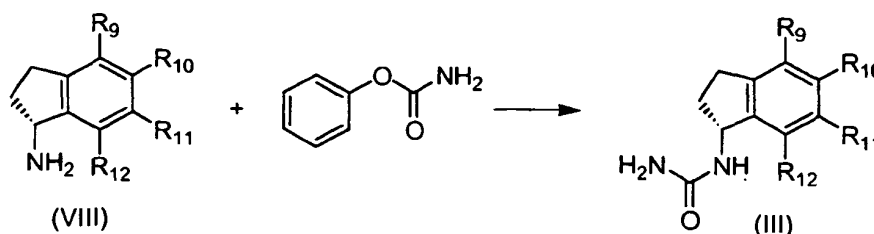


En otra realización, el procedimiento también revela calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y bromuro de bencilo en *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C

durante un período de entre aproximadamente 20 horas a aproximadamente 24 horas para proporcionar el compuesto de fórmula (VIIa),



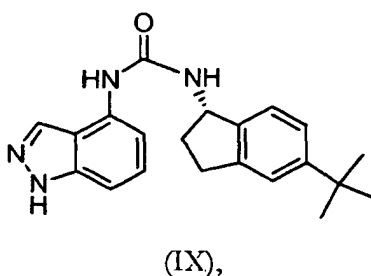
5 El procedimiento de la presente invención también describe el tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) como se describe en el Esquema 3 para obtener un compuesto de fórmula (III),



10 El procedimiento también describe el tratamiento de la composición que consiste en el compuesto de fórmula (VIIa), el compuesto de fórmula (VIIb) o la mezcla de los mismos, en los que R_1 se define según el compuesto de fórmula (I) e Y es cloro o bromo, con un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, en presencia de catalizador de paladio y un ligando basado en fosfina, proporcionando una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en los que el grupo P es bencilo. El procedimiento describe además el tratamiento de la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, en los que el grupo P es bencilo, con un catalizador de paladio que comprende paladio sobre carbono, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario, preferentemente, hidróxido de paladio, más preferentemente, hidróxido de paladio al 20% y un donante de hidrógeno que comprende una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico o ciclohexadieno, preferentemente, ácido fórmico, en un disolvente que comprende disolventes alcohólicos, tetrahidrofurano o acetato de etilo; preferentemente, tetrahidrofurano, proporcionando el compuesto de fórmula (I).

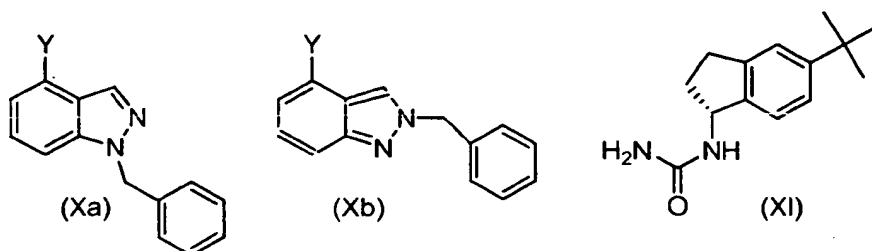
20

La presente invención incluye además un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (IX),

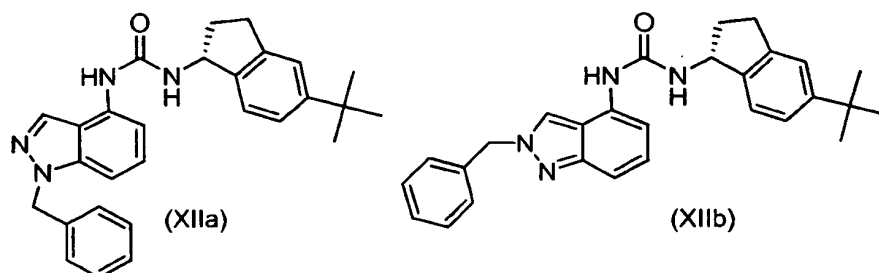


25 que comprende las etapas de calentar, preferentemente durante 5-10 horas, una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), una base que consiste en fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, preferentemente, carbonato de cesio, y una composición que consiste en el compuesto de fórmula (Xa), un compuesto de fórmula (Xb) o una mezcla de los mismos, en los que Y es cloro o bromo, en presencia de un catalizador tal como, pero sin limitación, $Pd_2(DBA)_3$ y un ligando basado en fosfina, que incluye, pero sin limitación, fosfato de xanteno, 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo y 5-(di-*t*-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'*H*-[1,4']bipirazolilo bajo una atmósfera de nitrógeno,

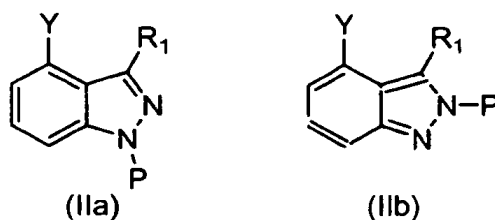
30



proporcionando la composición que consiste en un compuesto de fórmula (XIIa), un compuesto de fórmula (XIIb) o una mezcla de los mismos,

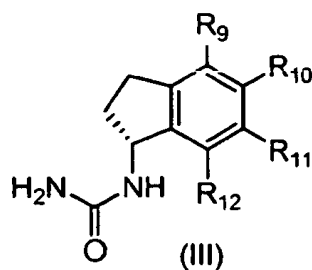


5 tras lo que se trata la composición que consiste en el compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos con un catalizador de paladio que comprende paladio sobre carbono, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario, preferentemente, hidróxido de paladio, más preferentemente, hidróxido de paladio al 20% y un donante de hidrógeno que comprende una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico o ciclohexadieno, preferentemente, ácido fórmico, en un disolvente que comprende disolventes alcohólicos, tetrahidrofurano o acetato de etilo; preferentemente, tetrahidrofurano, proporcionando el compuesto de fórmula (IX). La presente invención incluye una composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o la mezcla de los mismos,



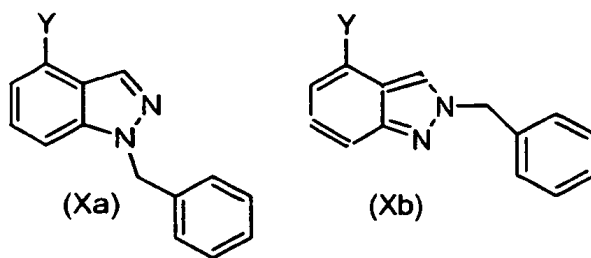
15 en los que Y es cloro o bromo; y R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilalquilo, alquylcarboniloxilo, alquiltio, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquylalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo o (Z_AZ_BN)sulfonilo; y P es bencilo.

La presente invención también incluye composiciones que comprenden además un compuesto de fórmula (III),

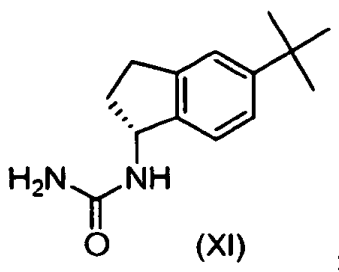


en la que R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueniilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C^-$, $R_B(SO)_2R_{AN}^-$, $R_{AO}(SO)_2^-$, $R_{BO}(SO)_2^-$, $Z_AZ_BN^-$, (Z_AZ_BN) alquilo, (Z_AZ_BN) carbonilo, (Z_AZ_BN) carbonilalquilo y (Z_AZ_BN) sulfonilo.

La presente invención también incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula (1a), un compuesto de fórmula (Xb), o una mezcla de los mismos, en los que Y es cloro o bromo,



que es útil en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IX). La presente invención incluye además composiciones que comprenden además un compuesto de fórmula (XI),



que es útil en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IX). Se entiende que los compuestos de fórmula (IIa), (IIa₁), (IIb), (IIb) y (III) son útiles en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) que es representativo de los compuestos de la presente invención y que es útil para el tratamiento de un trastorno mediante la inhibición del receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo. Se entiende que el trastorno incluye dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva. También se entiende que los compuestos de fórmula (Xa), (Xb), (Xc), (Xd) y (XI) son útiles en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IX) que es útil para el tratamiento de un trastorno mediante la inhibición del receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo. Se entiende que el trastorno incluye dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva.

Definiciones

Como se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alqueniilo", como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alcoxilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero sin limitación, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *tert*-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alcoxialcoxilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alcoxilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxilo incluyen, pero sin limitación, metoximetoxilo, etoximetoxilo y 2-etoxietoxilo.

El término "alcoxialquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alcoxilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente

memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alcoxilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo y 2-*terc*-butoxicarboniletilo.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarbonilalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3 oxobutilo y 3-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxilo incluyen, pero sin limitación, acetiloxilo, etilcarboniloxilo y *terc*-butilcarboniloxilo.

El término "alquilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquiltio", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo, etilsulfanilo, *terc*-butilsulfanilo y hexilsulfanilo.

El término "alquinilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan, acetilenilo, *i*-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo fenilo, o un sistema bicíclico o tricíclico de anillos condensados en el que uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo. Los sistemas bicíclicos de anillos condensados se ejemplifican mediante un grupo fenilo fusionado a un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, u otro grupo fenilo. Los sistemas tricíclicos de anillos condensados se ejemplifican mediante un sistema bicíclico de anillos condensados fusionado a un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, u otro grupo fenilo. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, antraceno, azuleno, fluoreno, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

Los grupos arilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $Z_C Z_D N-$, $(Z_C Z_D N)$ alquilo, $(Z_C Z_D N)$ carbonilo, $(Z_C Z_D N)$ carbonilalquilo, $(Z_C Z_D N)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$ y $-S(O)_2 R_A$ en los que R_A y R_B son como se definen en la presente memoria.

El término "arilalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "carboxilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-CO_2H$.

El término "carboxialquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo carboxilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero sin limitación, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxipropilo.

El término "ciano", como se usa en la presente memoria, significa un grupo CN-.

El término "cianoalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo ciano, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero sin limitación, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianoalquilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un sistema monocíclico saturado de anillos que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

5 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.

El término "etilendioxilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-O(CH_2)_2O-$ en el que los átomos de oxígeno del grupo etilendioxilo están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono formando un anillo de 5 miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxilo están unidos al resto molecular precursor a través de dos átomos de carbono adyacentes formando un anillo de seis miembros.

10 El término "formilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)H$.

El término "formilalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo formilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.

15 El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxilo", como se usa en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxilo incluyen, pero sin limitación, clorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, trifluorometoxilo, 2-cloro-3-fluoropentiloxilo y pentafluoroetoxilo.

20 El término "haloalquilo", como se usa en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetil-trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

25 El término "haloalquiltio", como se usa en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquiltio, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquiltio incluyen, pero sin limitación, trifluorometiltio.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros que contiene dos enlaces dobles puede contener uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. El anillo de 6 miembros que contiene tres enlaces dobles puede contener uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, uno o dos átomos de oxígeno, o uno o dos átomos de azufre. El heteroarilo de 5 ó 6 miembros está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de la heteroarilo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero sin limitación, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tienopiridinilo.

35 Los grupos heteroarilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilendioxilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $Z_C Z_D N-$, $(Z_C Z_D N)$ alquilo, $(Z_C Z_D N)$ carbonilo, $(Z_C Z_D N)$ carbonilalquilo, $(Z_C Z_D N)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$ y $-S(O)_2 R_A$ en los que R_A y R_B son como se definen en la presente memoria.

45 El término "heterociclo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de tres miembros tiene cero enlaces dobles. El anillo de cuatro y cinco miembros tiene cero o un enlace doble. El anillo de seis miembros tiene cero, uno o dos enlaces dobles. Los anillos de siete y ocho miembros tienen cero, uno, dos o tres enlaces dobles. Los grupos heterocíclicos de la presente invención pueden estar unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, azabiciclo[2.2.1]octanilo, azetidino, hexahidro-1*H*-azepino, hexahidroazocin-(2*H*)-ilo, indazolilo, morfolinilo, octahidroisoquinolina, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo y tiomorfolinilo. Los heterociclos de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, piperidinilo y oxo.

65 El término "hidroxilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-OH$.

- El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.
- 5 El término "mercapto", como se usa en la presente memoria, significa un grupo -SH.
- El término "mercaptoalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo mercapto, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de mercaptoalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo.
- 10 El término "metilendioxilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo -OCH₂O- en el que los átomos de oxígeno del metilendioxilo están unidos al resto molecular precursor a través de dos átomos de carbono adyacentes.
- El término "nitro", como se usa en la presente memoria, significa un grupo -NO₂.
- 15 El término "grupo protector de nitrógeno", como se usa en la presente memoria, significa aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, *terc*-butoxicarbonilo (Boc), *terc*-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetil(tritilo). Los procedimientos que describen la forma de introducir o eliminar dichos grupos se resumen en "Protecting Groups In Organic Synthesis", III ed., Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., o son conocidos por los expertos en la técnica.
- 20 El término "oxo", como se usa en la presente memoria, significa =O.
- El término "P-Z", como se usa en la presente memoria, significa un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo. Los grupos P preferidos incluyen, pero sin limitación, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilo y ariloxicarbonilo.
- 25 El término "R_A", como se usa en la presente memoria, significa un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.
- El término "R_B", como se usa en la presente memoria, significa un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo y arilalquilo.
- El término "sulfonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo -S(O)₂-.
- 30 El término "Z_AZ_BN-", como se usa en la presente memoria, significa dos grupos, Z_A y Z_B, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Z_A y Z_B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de Z_AZ_BN- incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamino y acetilmetilamino.
- 35 El término "(Z_AZ_BN)alquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo Z_AZ_BN-, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_AZ_BN)alquilo incluyen, pero sin limitación, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y metil(etilmetilamino).
- El término "(Z_AZ_BN)carbonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo Z_AZ_BN-, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_AZ_BN)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.
- 40 El término "(Z_AZ_BN)carbonilalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo (Z_AZ_BN)carbonilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_AZ_BN)carbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, (aminocarbonil)metilo, 2-((metilamin)carbonilo) y ((dimetilamin)carbonil)metilo.
- 45 El término "(Z_AZ_BN)sulfonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo Z_AZ_BN-, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_AZ_BN)sulfonilo incluyen, pero sin limitación, sulfonilo amino, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y sulfonil(etilmetilamino).
- 50 El término "Z_CZ_DN-", como se usa en la presente memoria, significa dos grupos, Z_C y Z_D, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Z_C y Z_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de Z_CZ_DN- incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamino y acetilmetilamino.
- 55 El término "(Z_CZ_DN)alquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo -NZ_CZ_D, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_CZ_DN)alquilo incluyen, pero sin limitación, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)metilo.
- El término "(Z_CZ_DN)carbonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo Z_CZ_DN-, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_CZ_DN)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamin)carbonilo, (dimetilamin)carbonilo y (etilmetilamin)carbonilo.
- 60 El término "(Z_CZ_DN)carbonilalquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo (Z_CZ_DN)carbonilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_CZ_DN)carbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, (aminocarbonil)metilo, 2-((metilamin)carbonil)etilo y ((dimetilamin)carbonil)metilo.
- 65 El término "(Z_CZ_DN)sulfonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo Z_CZ_DN-, como se define en

la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (Z_CZ_DN)sulfonilo incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamin)sulfonilo, (dimetilamin)sulfonilo y (etilmetilamin)sulfonilo.

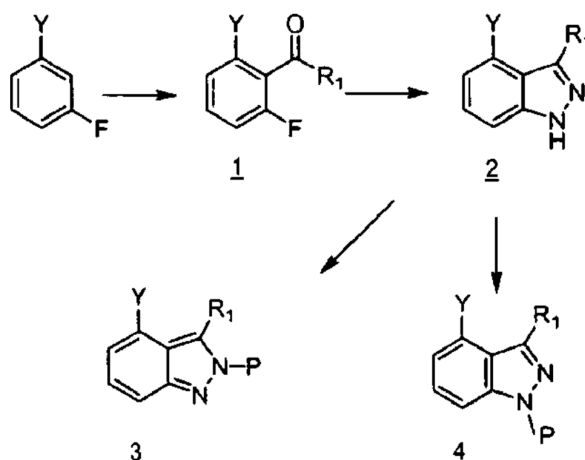
- 5 Los compuestos de la presente invención se nombraron con el programa informático ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o recibieron nombres que parecían corresponder a la nomenclatura de ACD.

Esquemas

- 10 Los compuestos de la invención se pueden comprender mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos y los siguientes procedimientos que ilustran los procedimientos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos.

- 15 Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que se presentan a continuación son: DME para 1,2-dimetoxietano o dimetiléter de etilenglicol; DMF para *N,N*-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; LDA para diisopropilamida de litio, que se puede preparar mediante la adición lenta de butil-litio 2,5N en hexanos a una solución de diisopropilamina en THF entre 0°C y -75°C; MTBE para *tert*-butiléter de metilo; THF para tetrahidrofurano; TA para "temperatura ambiente", que varía adecuadamente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

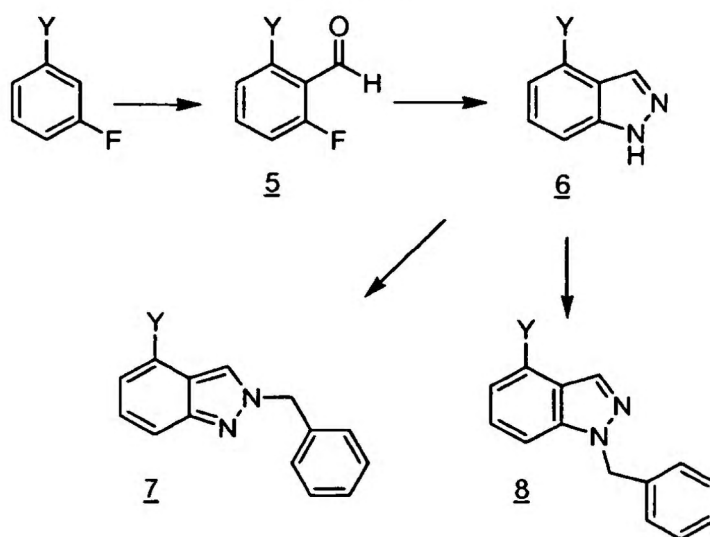
Esquema 1



- 20 Como se muestra en el Esquema 1, cuando se trata halofluorobenceno, en el que el halo del halofluorobenceno, Y, es bien cloro o bromo, con una base, que incluye, pero sin limitación, diisopropilamida de litio (LDA), dicitohexamida de litio o un equivalente conocido por los expertos en un la técnica, en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, *tert*-butiléter de metilo o éter dietílico, a la temperatura de entre aproximadamente -50°C y aproximadamente -78°C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas; seguido del tratamiento con compuestos de fórmula R₁C(=O)-X, en la que R₁ es hidrógeno, alquenoilo o alquilo, y X es cloro, (CH₃)₂N-, fenoxilo o nitrofenoxilo, se proporcionarán compuestos de fórmula 1. En el caso en que X sea (CH₃)₂N-, el procesamiento se acompaña, generalmente, de la adición de un ácido tal como ácido acético o un ácido mineral acuoso diluido. Las condiciones más preferidas incluyen el uso de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano a una temperatura entre aproximadamente -70°C y aproximadamente -78°C durante aproximadamente 1 hora, seguida de la adición de R₁C(=O)-X, seguida de la adición de un ácido, tal como ácido acético o un ácido mineral acuoso diluido, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente, tras lo que se divide entre un disolvente acuoso y uno orgánico, seguido de la separación de la solución orgánica y la concentración. Los compuestos de fórmula 1, cuando se tratan con hidrazina anhidra o hidrato de hidrazina en condiciones de calor, proporcionarán indazoles de fórmula 2. Las condiciones para la ciclación incluyen calentar a aproximadamente entre 50°C y aproximadamente 100°C una mezcla del compuesto de fórmula 1 con hidrazina anhidra o hidrato de hidrazina en un disolvente que incluye, pero sin limitación, DMF, DMSO o THF. Alternativamente, los compuestos de fórmula 1 que contienen un átomo de hidrógeno en R₁ pueden formar complejos con hidroxilamina o hidroxilamina *O*-alquilada, formando la oxima correspondiente. La oxima puede estabilizar el grupo formilo de compuestos de fórmula 1. La oxima se puede utilizar directamente para formar el indazol mediante calentamiento en presencia de hidrazina, proporcionando los compuestos de fórmula 2. Cuando se tratan los compuestos de fórmula 2 con reactivos que reaccionarán con los átomos de nitrógeno para protegerlos de reacciones posteriores, por ejemplo P-Z, que incluyen cloruro de acetilo, anhídrido acético, cloroformiato de bencilo, dicarbonato de di-*tert*-butilo o cloroformiato de 9-fluorenilmetilo, proporcionarán bien el compuesto de fórmula (3), el compuesto de fórmula (4) o una mezcla del compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (4, en función de las condiciones utilizadas. A menudo, se puede obtener una mezcla que contenga una mayoría de un producto frente al otro, que se puede purificar adicionalmente para aislar un compuesto del otro o, al menos, obtener una mezcla que esté enriquecida en uno de los compuestos. Un grupo protector preferido para el átomo de nitrógeno de los compuestos de

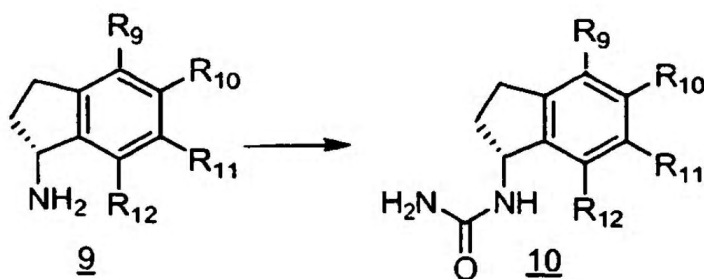
fórmula 2 es bencilo o un bencilo sustituido (F, OMe etc.). Cuando se tratan los compuestos de fórmula 2 con bromuro de bencilo en determinadas condiciones de calor se proporcionarán altos rendimientos bien del compuesto de fórmula 3 o del compuesto de fórmula 4, en los que P es bencilo, dependiendo de las condiciones utilizadas. La recristalización de las mezclas de los productos reducirá la cantidad de uno de los compuestos para proporcionar una muestra altamente enriquecida o pura bien del isómero protegido N-1 (compuesto de fórmula 4) o del isómero protegido N-2 (compuesto de fórmula 3), dependiendo de las condiciones y del producto deseado. En general, el compuesto de fórmula 4 se obtiene mediante el calentamiento de la mezcla del compuesto de fórmula 2 con bromuro de bencilo a la temperatura de entre aproximadamente 105°C y aproximadamente 115°C durante entre 20-24 horas, mientras que el compuesto de fórmula 3 se obtiene mediante el calentamiento de la mezcla del compuesto de fórmula 2 con bromuro de bencilo a la temperatura de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C durante aproximadamente 20-24 horas. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como, pero sin limitación, DMF.

Esquema 2



De manera similar, se pueden obtener los compuestos de fórmula 7 y 8 según el Esquema 2. El uso de *N,N*-dimetilformamida como el compuesto de fórmula $R_1C(=O)-X$, seguido de un procesamiento ácido, tal como la agitación en presencia de ácido acético, proporcionarán el compuesto de fórmula 1, en la que el grupo R_1 es formilo. Cuando se trata el halofluorobenceno, en el que el halo Y es cloro o bromo, con LDA, seguido de la adición de DMF, seguida opcionalmente de un tratamiento ácido, se proporcionarán compuestos de fórmula 5. Cuando se tratan los compuestos de fórmula 5 con hidrato de hidrazina en condiciones de calor, se proporcionarán indazoles de fórmula 6. Alternativamente, cuando se tratan los compuestos de fórmula 5 con hidroxilamina o hidroxilamina *O*-sustituida, se proporcionará la oxima correspondiente, que luego se puede tratar con hidrazina en condiciones de calor, proporcionando indazoles de fórmula 6. Cuando se tratan los compuestos de fórmula 6 con bromuro de bencilo en determinadas condiciones de calor, como se indica en el Esquema 1, se proporcionarán altos rendimientos bien del compuesto de fórmula 7 o del compuesto de fórmula 8, dependiendo de las condiciones. La recristalización de los productos reducirá la cantidad de los isómeros no deseados en función de las condiciones y del producto deseado.

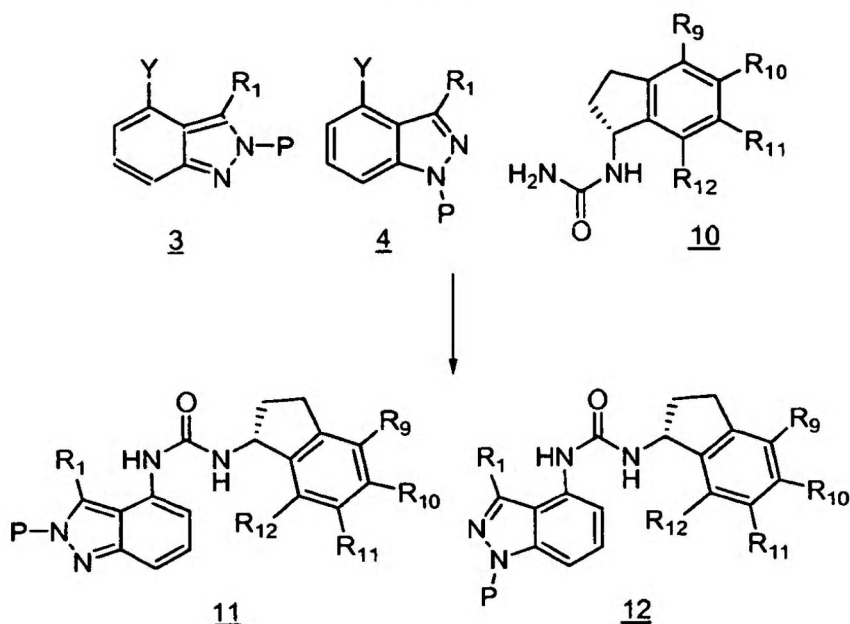
Esquema 3



Como se indica en el Esquema 3, los compuestos de fórmula 9, en la que R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxilo, alcoxilalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilquilo, alquilo, arilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquilquilo, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_A$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN , $(Z_AZ_BN)alquilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilalquilo$ y

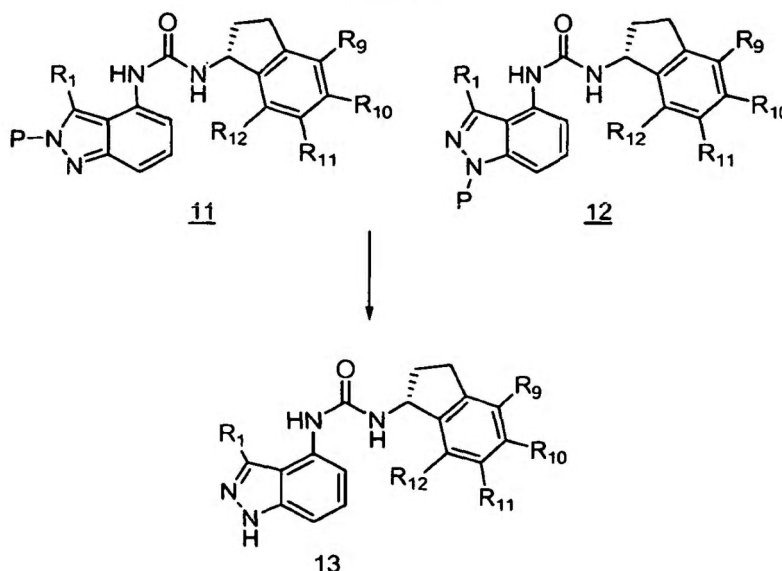
- (Z_AZ_BN)sulfonilo, que se elaboran según el procedimiento previamente publicado en el documento US 2005/0043351A1, cuando se tratan con carbamato de fenilo o un reactivo similar, se proporcionarán compuestos de fórmula 10. Las condiciones preferidas incluyen el tratamiento de los compuestos de fórmula 9 con carbamato de fenilo en presencia de una base tal como, pero sin limitación, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, carbonato de sodio o carbonato de potasio en un disolvente tal como, pero sin limitación, THF, acetonitrilo o DMF. Las condiciones más preferidas son cuando se somete a reflujo una mezcla de un compuesto de fórmula 9, carbamato de fenilo y diisopropiletilamina conjuntamente en THF durante entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas.

Esquema 4



- 10 Como se muestra en el Esquema 4, el tratamiento de una mezcla de un compuesto de fórmula 10, una base que consiste en fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio y un compuesto de fórmula 3, un compuesto de fórmula 4 o una mezcla de ambos, en los que Y es cloro o bromo, en presencia de un catalizador preparado a partir de un compuesto de paladio, preferentemente, acetato de paladio o Pd₂(DBA)₃ y un ligando basado en fosfina, que incluye, pero sin limitación, fosfato de xanteno, 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo, 15 5-(di-*t*-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'-*H*-[1,4']bipirazolilo, se proporcionará bien el compuesto de fórmula 11, el compuesto de fórmula 12 o una mezcla del compuesto de fórmula 11 y del compuesto de fórmula 12. La reacción se realiza normalmente en un disolvente tal como, pero sin limitación, dimetiléter de etilenglicol. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo utilizando carbonato de cesio como base y calentando a reflujo durante aproximadamente 3 a 20 aproximadamente 20 horas. Más preferentemente, la reacción se calienta a reflujo durante 5-10 horas. Se puede filtrar la reacción para eliminar el material insoluble con el fin de simplificar el aislamiento del producto y, a menudo, tras concentrar el volumen de la mezcla a presión reducida, se puede aislar el producto tras la dilución con otro disolvente tal como hexano, heptano y similares, tras lo que se filtran los compuestos de fórmula 11 y/o 12.

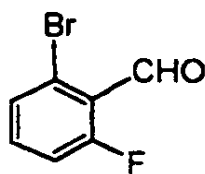
Esquema 5



Como se muestra en el Esquema 5, cuando se tratan bien los compuestos de fórmula 11, los compuestos de fórmula 12 o una mezcla de ambos según condiciones conocidas para eliminar el grupo protector de nitrógeno, o como se resume en "Protecting Groups in Organic Synthesis", III Ed. Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., se proporcionará el compuesto de fórmula 13, que es representativo de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, cuando el grupo protector es bencilo, la eliminación puede efectuarse mediante el tratamiento con un catalizador de paladio en presencia de un donante de hidrógenos que comprende una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico o ciclohexadieno en un disolvente que comprende disolventes alcohólicos, tetrahidrofurano o acetato de etilo; proporcionando el compuesto de fórmula 13. Los ejemplos de catalizador de paladio incluyen, pero sin limitación, paladio al 5-20% sobre carbono, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario. Los disolventes típicos incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo y similares. A menudo, se puede utilizar ácido acético para aumentar la velocidad de reacción. Preferentemente, el hidróxido de paladio al 20% y el ácido fórmico en tetrahidrofurano efectúan la transformación. Más preferentemente, el calentamiento de los compuestos de fórmula 11 y/o 12 en presencia de hidróxido de paladio al 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a 60°C durante aproximadamente 1-5 horas proporcionará el compuesto de fórmula 13.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones anexas.

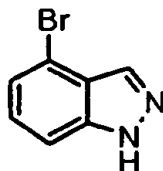


Ejemplo 1

2-Bromo-6-fluorobenzaldehído

Se añadió 1-bromo-3-fluorobenceno (17,3 g, 0,1M) durante 5 minutos a una solución de diisopropilamida de litio (preparada a partir de 11,5 g, diisopropilamina 0,1M y 40 ml de butil-litio 2,5N en hexanos) en THF entre -70 y -75°C. Tras agitar durante 1 hora a -75°C, se añadió DMF (8 ml) a la mezcla durante 10 minutos. Se continuó la agitación en frío durante otros 40 minutos más, tras lo que se enfrió la mezcla mediante la adición de ácido acético (26 g). Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se transfirió a la mezcla de 200 ml de MTBE, 200 ml de agua y 150 ml de ácido clorhídrico (~4N). Se separó la capa orgánica y se concentró al vacío, proporcionando el bromofluorobenzaldehído deseado (19,2 g, 95%): RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm) 7,14 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,39 (m, 1H),

7,48 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 10,34 (s, 1H).



Ejemplo 2

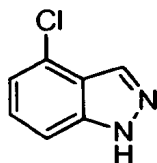
5 4-Bromoindazol

Preparación directa

10 A una solución agitada de bromofluorobenzaldehído (20,3 g, 0,1 mol) en DMSO (20 ml) a temperatura ambiente, se añade monohidrato de hidrazina (100 ml) mientras se mantiene la temperatura interna a menos de 35°C. Luego se calienta la mezcla hasta 70 -75°C durante 22 horas, tras lo que se ajusta la temperatura interna hasta 25°C. Se diluyó la mezcla con agua (125 ml) seguida de heptanos (25 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 40°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró la suspensión del producto para recoger los sólidos. Se lavó la torta húmeda con H₂O/MeOH (4:1) (2 x 20 ml), luego se secó a 50°C en un horno de vacío, proporcionando 14,7 g (75%) del compuesto del título: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ, ppm) 7,28 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 13,46 (s, 1H, -NH).

Preparación a través de compuesto intermedio de oxima

20 Se añadió hidroxilamina (50% en agua, 7 g, 0,1 mol) a una solución de bromofluorobenzaldehído (20,3 g, 0,1 mol) en dioxano (50 ml) mientras se mantenía una temperatura interna de menos de 30°C. Tras 30 minutos, se añadió monohidrato de hidrazina (50 ml) a la mezcla y se calentó ésta a reflujo (85°C) durante 24 horas. Se enfrió la mezcla hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 40°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Se filtró la suspensión del producto para recoger los sólidos. Se lavó la torta húmeda con H₂O/MeOH (4:1) (2 x 20 ml), se secó a 50°C en un horno de vacío, proporcionando 14,9 g (76%) del compuesto del título.

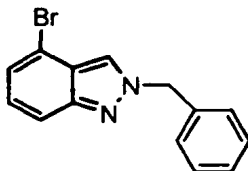


Ejemplo 3

30

4-Cloroindazol

35 El 4-cloroindazol se podría preparar según el procedimiento del Ejemplo 2 sustituyendo 2-cloro-6-fluorobenzaldehído con 2-bromo-6-fluorobenzaldehído como material inicial. Rendimiento aislado del 70-74%: RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm) 7,15 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,16 (s, 1H), 10,61 (s, 1H, -NH).

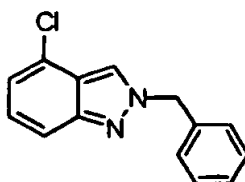


Ejemplo 4

40 2-N-bencil-4-bromoindazol

45 Se calentaron 4-bromoindazol del Ejemplo 2 (17,4 g, 0,088M), bromuro de bencilo (22,7 g, 0,132M) y DMF (35 ml) hasta aproximadamente 50°C durante 25 horas (CLAR: proporción 15:1 de los isómeros 2-N y 1-N). Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (160 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (5%, 100 ml). Se separó la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con isopropanol (160 ml) y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen

de aproximadamente 120 ml. Se calentó la mezcla hasta 50°C para disolver el sólido y se diluyó con agua (70 ml) para precipitar el producto. Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se separó el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido con una mezcla de IPA y agua (1:1, 50 ml), y se secó a 50°C, proporcionando el compuesto del título (16,5 g, 77%, que contenía menos de 2% de isómero 1-N mediante CLAR): RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm) 5,56 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,24 a 7,39 (m, 5H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H).



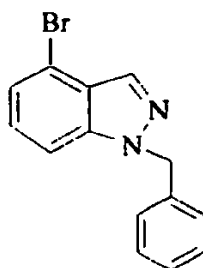
Ejemplo 5

10

2-N-bencil-4-cloroindazol

El 2-N-bencil-4-cloroindazol se prepara según el procedimiento del Ejemplo 4 sustituyendo el Ejemplo 3 con el Ejemplo 4 (62% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm) 5,69 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,21 (d,d $J = 7,2; 8,6$ Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H).

15

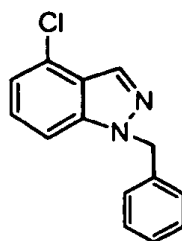


Ejemplo 6

1-N-bencil-4-bromoindazol

Se calentaron 4-bromoindazol del Ejemplo 2 (14,8 g, 0,075M), bromuro de bencilo (14,8 g, 0,086M) y DMF (30 ml) hasta 110°C durante 22 horas (CLAR: proporción 19:1 de isómeros 1-N y 2-N). Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (75 ml), heptanos (75 ml) y agua (75 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (5%, 75 ml). Se separó la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (100 ml) y se precipitó el producto con agua (100 ml). La filtración y el secado bajo presión reducida a 50°C proporcionaron el isómero 1-N (15,0 g, 70%, menos del 5% de isómero 2-N mediante CLAR): RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm) 5,56 (s, 2H), 7,10 a 7,18 (m, 3H), 7,23 a 7,32 (m, 5H), 8,04 (s, 1H).

25



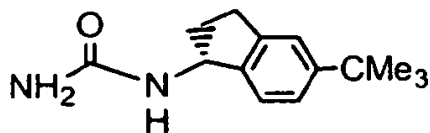
30

Ejemplo 7

1-N-bencil-4-cloroindazol

El 1-N-bencil-4-cloroindazol se prepara según el procedimiento del Ejemplo 6 sustituyendo el Ejemplo 3 con el Ejemplo 2 (68% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm) 5,58 (s, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 5H), 8,11 (s, 1H).

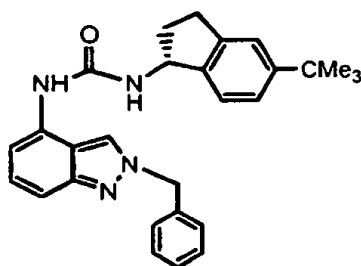
35

Ejemplo 8(R)-1-(5-*tert*-butil-2,3-dihidro-1H-indan-1-il)urea

5

Se calentaron tosilato de *t*-butil-indanilamina (26,5 g, 0,072M) (según lo publicado previamente en el documento US 2005/0043351A1), fenilcarbamato (9,57 g, 0,07M) y diisopropiletilamina (9,9 g, 0,076M) en THF (70 ml) hasta el reflujo durante 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (140 ml). Se separó el producto mediante filtración y se lavó con agua (100 ml). El secado a presión reducida a 50°C-60°C proporcionó el compuesto del título (14,7 g, 88%): RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ, ppm) 1,26 (s, 9H), 1,66 (m, 1H), 2,35 (m, 1 H), 2,73 (m, 1H), 2,86 (m, 1 H), 4,99 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H).

10

Ejemplo 9

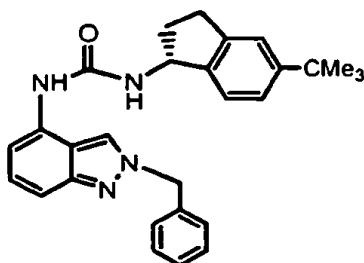
15

(R)-1-(2-bencil-2H-indazol-4-il)-3-(5-*tert*-butil-2,3-dihidro-1H-indan-1-il)urea

Se añadió una solución de 2-*N*-bencilbromindazol, Ejemplo 4 (5,0 g, 17,4 mmol) en DME (65 ml) a una mezcla de indanilurea (3,6 g, 15,5 mmol), carbonato de cesio (7,5 g), Pd₂(DBA)₃ (0,23 g) y fosfato de xanteno (0,42 g). Se extrajo el aire de la mezcla, se purgó con nitrógeno dos veces y luego se sometió a reflujo durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta 70°C y se filtró en caliente, se lavaron los sólidos con DME caliente (50 ml). Se concentraron los filtrados combinados bajo presión reducida hasta aproximadamente un volumen de 50 ml y se precipitó el producto mediante la adición de heptano (80 ml). Se filtró la mezcla y se suspendió la torta húmeda en etanol (25 ml). Se recogió el producto mediante filtración y se secó bajo presión reducida, proporcionando 5,3 g (70%) del compuesto del título: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ, ppm) 1,27 (s, 9H), 1,80 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 5,13 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

20

25

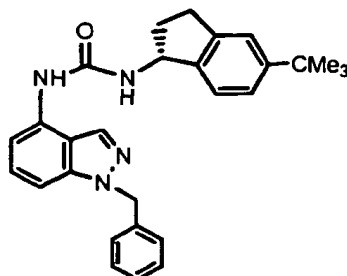
Ejemplo 10

Un procedimiento alternativo para obtener (R)-1-(2-bencil-2H-indazol-4-il)-3-(5-*tert*-butil-2,3-dihidro-1H-indan-1-il)-urea preparada partir de 2-*N*-bencilcloroindazol

35

En un reactor a presión, se mezclaron acetato de paladio (29 mg) y 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo (102 mg) en diclorometano (14 ml) a 85°C durante 30 minutos bajo atmósfera inerte. Tras eliminar el disolvente mediante evaporación, se cargó el reactor con 2-*N*-bencil-4-cloroindazol, Ejemplo 5 (1,14 g, 4,7 mmol), fosfato de potasio (1,36 g, 1,5 eq.), indanilurea (1,0 g; 0,9 eq.) y DME (15 ml). Se extrajo el aire de la mezcla y se purgó con nitrógeno, y

luego se calentó a 85°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta 70°C, se diluyó con DME (50 ml) y se filtró en caliente, se lavaron los sólidos con DME caliente (50 ml). Se concentraron los filtrados combinados bajo presión reducida hasta aproximadamente un volumen de 14 ml y se precipitó el producto mediante la adición de heptano (22 ml). Se recogió el producto mediante filtración y se secó bajo presión reducida, proporcionando 1,6 g (85%) del compuesto del título.



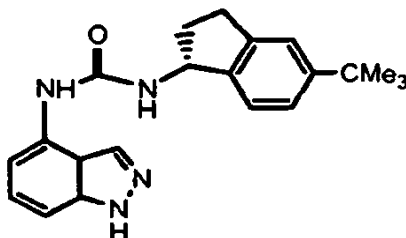
Ejemplo 11

10

(R)-1-(1-bencil-1H-indazol-4-yl)-3-(5-tert-butyl-2,3-dihydro-1H-indan-2-yl)urea

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, sustituyendo 1-N-bencil-4-bromoindazol con 2-N-bencilbromoindazol (60% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm) 1,29 (s, 9H), 1,80 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 5,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 9H), 8,02 (s, 1H).

15



Ejemplo 12

1-((R)-5-tert-butyl-2,5-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-(3a,7a-dihidro-1H-indazol-4-yl)urea

Se mezclaron el Ejemplo 10 (3,0 g), hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (1,5 g) y ácido fórmico (10 ml) en THF (100 ml) a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se combinó el residuo con etanol (50 ml) y carbón activo (0,5 g). Se calentó a reflujo la mezcla durante 1 hora, después se filtró. Se concentró el filtrado hasta un volumen de 23 ml bajo presión reducida y se precipitó el producto mediante la adición de agua (8,6 ml). Se filtró el compuesto del título y se secó hasta obtener 1,91 g (80% de rendimiento).

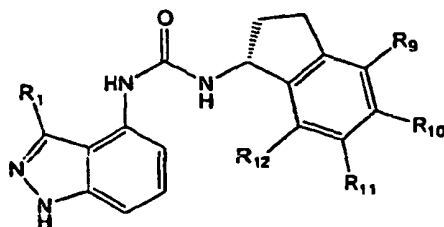
25

Alternativamente, el compuesto del título se podría preparar según el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo el Ejemplo 11 con el Ejemplo 9.

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural (I),



(I)

5

en la que, R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

10

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

15

R_A es hidrógeno o alquilo;

20

R_B es alquilo, arilo o arilalquilo;

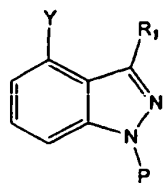
Z_A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo; y

Z_B se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo, que comprende las etapas de:

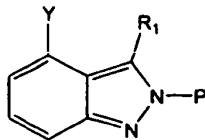
25

(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en una mezcla de un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en los que P se selecciona del grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo; R₁ se define según el compuesto de fórmula (I) e Y es cloro o bromo, en presencia de catalizador de paladio y un ligando basado en fosfina,

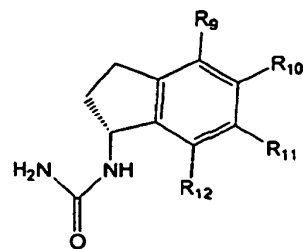
30



(IIa)



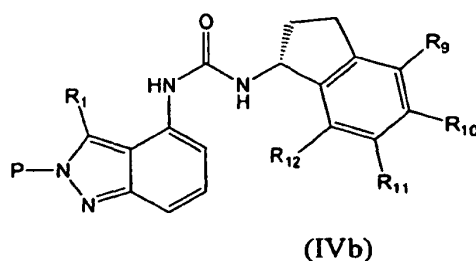
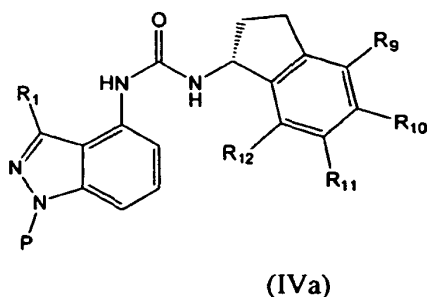
(IIb)



(III)

35

proporcionando una composición que consiste en la mezcla de un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en los que R₁, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se definen según el compuesto de fórmula (I),



;

seguida de

5 (b) tratar la composición que consiste en la mezcla del compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos en condiciones que proporcionarán el compuesto de fórmula (I).

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador de paladio de la etapa (a) consiste en acetato de paladio o $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$.

10 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ligando basado en fosfina se selecciona del grupo que consiste en fosfato de xanteno, 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo y 5-(di-*t*-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'*H*-[1,4']bipirazolilo.

15 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que Y es bromo; el catalizador de paladio es $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$; y la base de la etapa (a) es carbonato de cesio.

6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la mezcla de la etapa (a) se calienta hasta el reflujo durante 2-10 horas o 5-20 horas en dimetiléter de etilenglicol.

20 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que P es bencilo y las condiciones de la etapa (b) comprenden además:

el tratamiento con un catalizador de paladio en presencia de un donante de hidrógenos seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno gaseoso, ácido fórmico y ciclohexadieno en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en disolvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo; proporcionando el compuesto de fórmula (I).

8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que:
Y es bromo;

el catalizador de paladio de la etapa (a) es $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$;

30 la etapa (a) se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno;

el ligando basado en fosfina es fosfato de xanteno;

la base de la etapa (a) es carbonato de cesio;

se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas;

se enfría la mezcla hasta aproximadamente 70°C y se filtra.

35 se reduce el volumen del filtrado bajo presión reducida;

se añade heptano a los filtrados;

el precipitado formado se filtra, proporcionando la composición que consiste en la mezcla del compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos; y el tratamiento de la composición que consiste en la mezcla del compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos con hidróxido de paladio al 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano hasta una temperatura de aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 horas, seguido de la filtración y la concentración bajo presión reducida proporcionan el compuesto de fórmula (I).

9. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que:

Y es cloro;

el catalizador de paladio es acetato de paladio; y

la base de la etapa (a) es fosfato de potasio.

10. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que:

Y es cloro;

el catalizador de paladio es acetato de paladio;

la etapa (a) se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno;

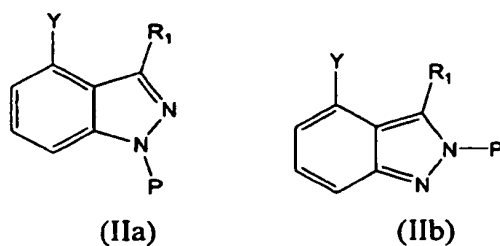
el ligando basado en fosfina es 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo;

la base de la etapa (a) es fosfato de potasio;

se calienta la mezcla a reflujo durante 5-20 horas;
 se enfría la mezcla hasta aproximadamente 70°C y se filtra.
 se reduce el volumen del filtrado bajo presión reducida;
 se añade heptano a los filtrados;

- 5 el precipitado formado se filtra, proporcionando la composición que consiste en la mezcla del compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos; tras lo que se trata la composición que consiste en la mezcla del compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos con hidróxido de paladio al 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano hasta aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 horas, seguido de la filtración y la concentración bajo presión reducida, proporcionando el compuesto de fórmula (I).

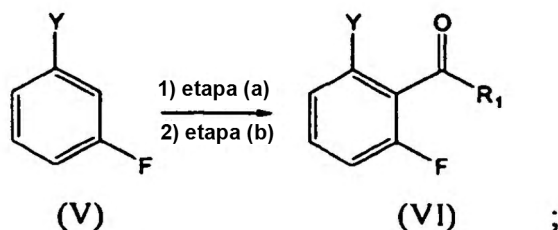
- 10 11. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la composición que consiste en la mezcla del compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos,



- 15 se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

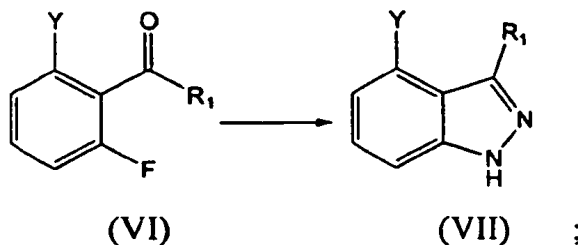
(a) tratar un compuesto de fórmula (V), en la que Y es cloro o bromo, con un reactivo de litio;
 seguida de

- 20 (b) tratar la mezcla con un compuesto de fórmula $R_1C(=O)-X$, en la que R_1 es hidrógeno, alquenoilo o alquilo, y X es cloro, $(CH_3)_2N-$, fenoxilo o nitrofenoxilo, proporcionando un compuesto de fórmula (VI),



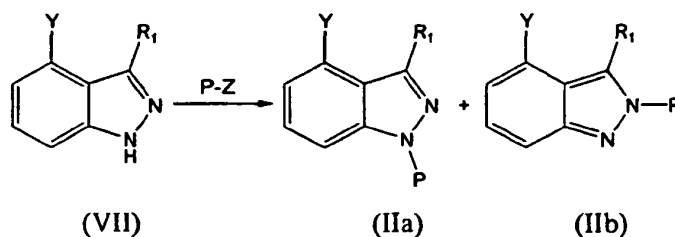
seguida de

- 25 (c) tratar el compuesto de fórmula (V) con hidrazina en condiciones de calor, proporcionando el compuesto de fórmula (VII),



seguida de

- 30 (d) tratar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula P-Z, en la que P se selecciona del grupo que consiste en alcoxilquilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo, proporcionando la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla del compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb),

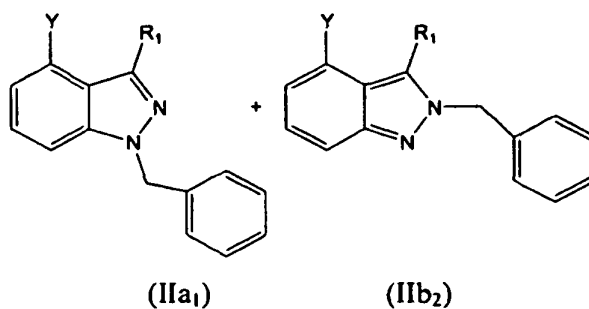


5 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la etapa (a) comprende tratar meta-bromofluorobenceno con diisopropilamida de litio en THF a entre aproximadamente -70°C y aproximadamente -75°C durante aproximadamente 1 hora.

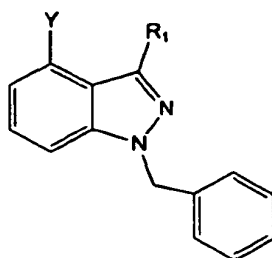
10 13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que R₁C(O)-X de la etapa (b) es DMF; y la etapa (b) comprende la adición de DMF en un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos; seguida de la agitación en frío continua de la mezcla durante el período de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora; seguida de la adición de ácido acético; tras lo que se deja que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente; seguido de la dilución con un disolvente que comprende *tert*-butiléter de metilo o acetato de etilo; seguida de la extracción en ácido acuoso; seguida de la concentración, proporcionando el compuesto de fórmula (VI), en la que R₁ es hidrógeno.

15 14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la etapa (c) comprende la adición de hidrazina a una solución del compuesto de fórmula (VI) en DMSO mientras se mantiene la temperatura interna a menos de 35°C, tras lo que se calienta la mezcla hasta entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 75°C durante aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas, tras lo que se enfría la temperatura interna hasta aproximadamente 25°C, seguido de la dilución de la mezcla con agua seguida de heptanos, mientras se mantiene la temperatura interna a menos de 40°C; seguida de la agitación de la mezcla durante aproximadamente 1 hora, seguida de una filtración, proporcionando el compuesto de fórmula (VII), en la que R₁ es hidrógeno.

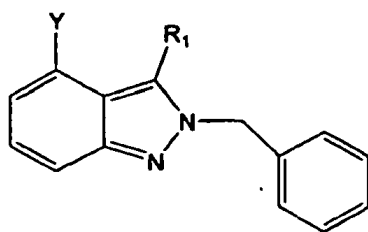
20 15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que las condiciones de la etapa (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VII), en el que R₁ es hidrógeno, y bromuro de bencilo en *N,N*-dimetilformamida hasta una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 120°C durante el período de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 30 horas, proporcionando la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos,



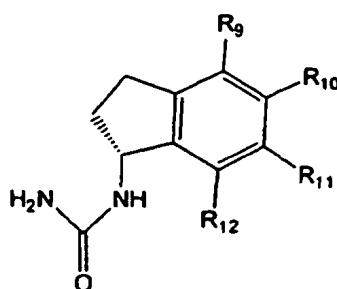
35 16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que las condiciones de la etapa (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VII) y bromuro de bencilo en *N,N*-dimetilformamida hasta una temperatura de aproximadamente 105°C a aproximadamente 115°C durante un período de entre aproximadamente 20 horas a aproximadamente 24 horas, proporcionando el compuesto de fórmula (IIa₁),

(IIa₁)

17. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que:
 las condiciones de la etapa (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y bromuro de bencilo en *N,N*-dimetilformamida hasta una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C durante un período de entre aproximadamente 20 horas a aproximadamente 24 horas, proporcionando el compuesto de fórmula (IIb₂),

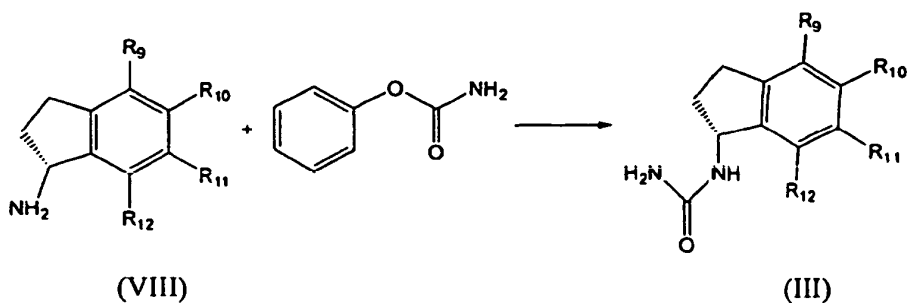
(IIb₂)

- 10 18. El procedimiento según la reivindicación 16 ó 17, en el que
 Y es bromo o cloro.
19. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de preparar el compuesto de fórmula (III),



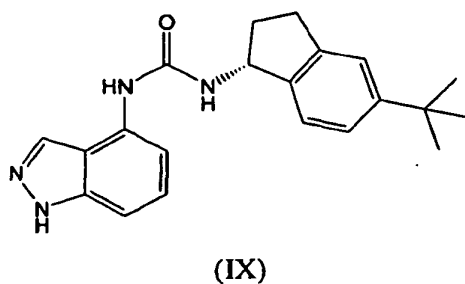
(III)

- 15 en la que R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se definen en la reivindicación 1 que comprende: tratar un compuesto de fórmula (VIII) con carbamato de fenilo y una base seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio en condiciones de calor,
- 20 proporcionando un compuesto de fórmula (III),



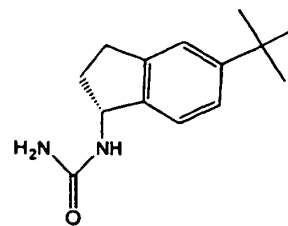
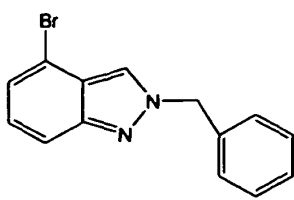
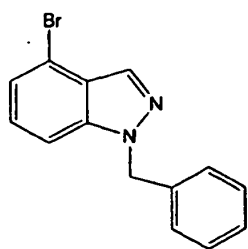
20. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que:
 la base es diisopropiletilamina; la mezcla se calienta hasta el reflujo durante un período de entre aproximadamente 12
 5 horas y aproximadamente 18 horas, tras lo que se calienta la mezcla hasta aproximadamente 25°C, se diluye con agua
 y se filtra, proporcionando el compuesto de fórmula (III).

21. El procedimiento según la reivindicación 1 para preparar el compuesto de fórmula (IX),



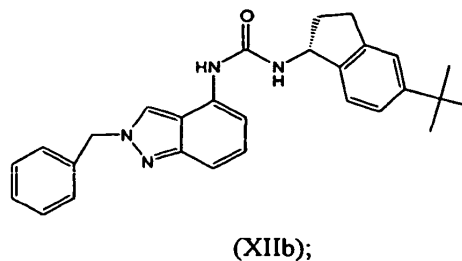
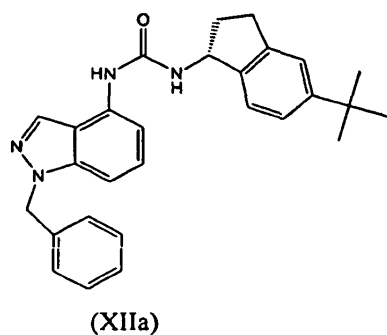
10 que comprende las etapas de:

(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), Pd₂(DBA)₃, fosfato de xanteno, una base seleccionada
 del grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que
 15 consiste en una mezcla de un compuesto de fórmula (Xa), un compuesto de fórmula (Xb) o una mezcla de los
 mismos,



para proporcionar la composición que consiste en un compuesto de fórmula (XIIa), un compuesto de fórmula
 (XIIb) o una mezcla de los mismos,

20



seguida de

(b) tratar la composición del compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos con un catalizador de paladio seleccionado del grupo que consiste en paladio sobre carbono, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario, y un donante de hidrógenos seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno gaseoso, ácido fórmico y ciclohexadieno, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente alcohólico, tetrahidrofurano o acetato de etilo, proporcionando el compuesto de fórmula (IX).

22. El procedimiento según la reivindicación 21, en el que:

la etapa (a) se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno;

la base de la etapa (a) es carbonato de cesio;

se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas;

se enfría la mezcla hasta aproximadamente 70°C y se filtra.

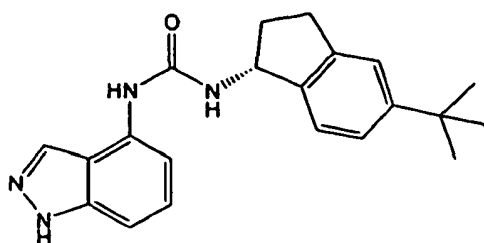
se reduce el volumen del filtrado bajo presión reducida;

se añade heptano al filtrado;

se filtra el precipitado, proporcionando la mezcla del compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos,

se filtra el tratamiento del precipitado, proporcionando la mezcla del compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio al 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 horas, seguido de la filtración y la concentración bajo presión reducida, proporcionando el compuesto de fórmula (IX).

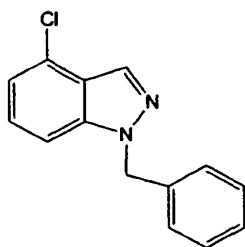
23. El procedimiento según la reivindicación 1 para preparar el compuesto de fórmula (IX),



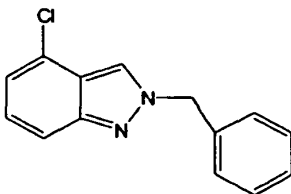
(IX)

25 que comprende las etapas de:

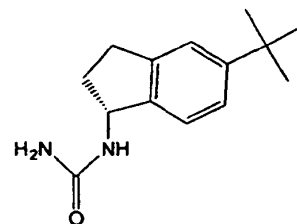
(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), acetato de paladio, 2-di-*t*-butilfosfin-1-1'-binaftilo, una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (Xc), un compuesto de fórmula (Xd) o una mezcla de los mismos,



(Xc)



(Xd)



(XI)

proporcionando la composición que consiste en un compuesto de fórmula (XIIa) y un compuesto de fórmula (XIIb) según lo definido en la reivindicación 21, seguida de,

(b) tratar la composición que consiste en la mezcla del compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos con un catalizador de paladio seleccionado del grupo que consiste en paladio sobre carbono, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario, y un donante de hidrógenos seleccionado del grupo que consiste en atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico y ciclohexadieno, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente alcohólico, tetrahidrofurano o acetato de etilo; proporcionando el compuesto de fórmula (IX).

24. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que:

la etapa (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;

la base de la etapa (a) es fosfato de potasio;
se calienta la mezcla hasta el reflujo durante 5-20 horas;
se enfría la mezcla hasta aproximadamente 70°C, luego se filtra;
se reduce el volumen del filtrado bajo presión reducida;

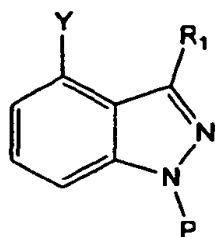
5 se añade heptano al filtrado;

se filtra el precipitado, proporcionando el compuesto de fórmula (XIc), el compuesto de fórmula (XIId) o la mezcla de los mismos;

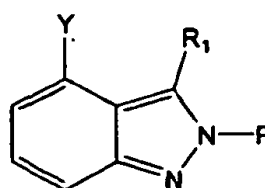
el tratamiento del compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio al 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 horas, seguido de la filtración y la concentración bajo presión reducida, proporcionan el compuesto de fórmula (IX).

10

25. Una composición que comprende el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o la mezcla de los mismos,



(IIa)



(IIb);

15

en la que, Y es bromo o cloro, R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilquilo, alquinoilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo o (Z_AZ_BN)sulfonilo; y en la que

20

R_A es hidrógeno o alquilo;

R_B es alquilo, arilo o arilalquilo;

25

Z_A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo;

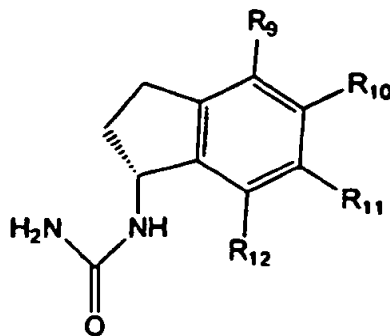
Z_B se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo o arilalquilo; y

P es bencilo,

que son útiles en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I).

30

26. La composición de la reivindicación 25 que comprende además un compuesto de fórmula (III),



(III);

en la que R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilquilo, alquinoilo, arilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

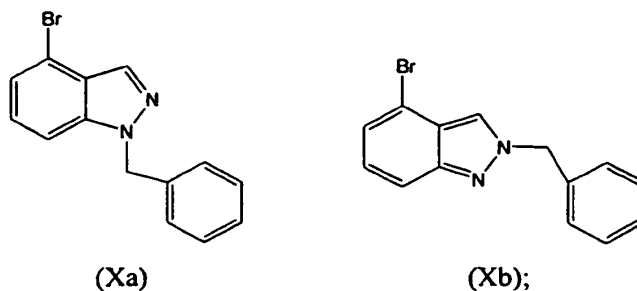
35

que es útil en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I).

27. La composición de la reivindicación 25, útil en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), que es útil para el tratamiento de un trastorno mediante la inhibición del receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

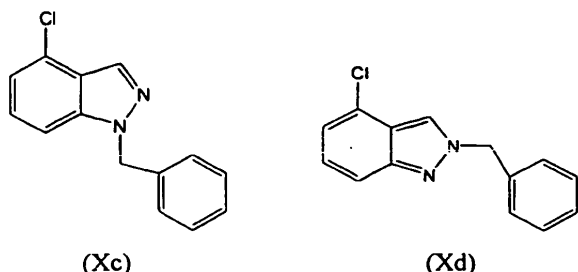
5 28. La composición de la reivindicación 27, en la que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva.

10 29. Una composición según la reivindicación 25 que comprende un compuesto de fórmula (Xa), el compuesto de fórmula (Xb) o una mezcla de los mismos,



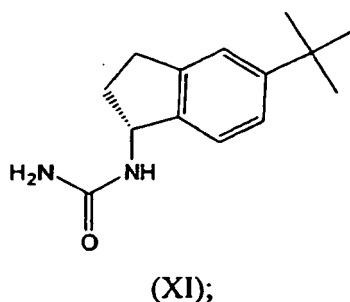
que es útil en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IX).

15 30. Una composición según la reivindicación 25 que comprende un compuesto de fórmula (Xc), un compuesto de fórmula (Xd) o una mezcla de los mismos,



que es útil en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IX).

20 31. La composición de la reivindicación 29 ó 30 que comprende además un compuesto de fórmula (XI),



que es útil en un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IX).

25 32. La composición de la reivindicación 29, 30 ó 31, útil en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IX), que es útil para el tratamiento de un trastorno mediante la inhibición del receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

30 33. La composición de la reivindicación 32, en la que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva.