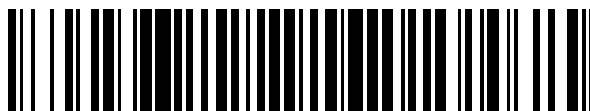


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 149**

51 Int. Cl.:

C07D 231/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2009 PCT/EP2009/052588**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2009 WO09109616**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2009 E 09718483 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2262778**

54 Título: **Derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol y utilización de los mismos en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CXCR1 y p40**

30 Prioridad:

07.03.2008 EP 08425140

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2020

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**GUGLIELMOTTI, ANGELO;
FURLOTTI, GUIDO;
MANGANO, GIORGINA y
CAZZOLLA, NICOLA**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 753 149 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

Derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol y utilización de los mismos en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol, a una composición farmacéutica que los comprende y a su utilización en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40.

En particular, la presente invención se refiere a nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la fórmula (I), a continuación, y a una composición farmacéutica que los comprende junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere a la utilización de derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40, y a su utilización en un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40.

Antecedentes de la técnica

Tal como es conocido, MCP-1 (proteína quimiotáctica 1 de monocitos) es una proteína perteneciente a la subfamilia β de quimiocinas. MCP-1 posee una potente acción quimiotáctica sobre los monocitos y ejerce su acción asimismo sobre los linfocitos T, mastocitos y basófilos (Rollins B.J., Chemokines, Blood 90: 909-928, 1997; M. Baggiolini, Chemokines and leukocyte traffic, Nature 392: 565-568, 1998).

Otras quimiocinas pertenecientes a la subfamilia β son, por ejemplo, MCP-2 (proteína quimiotáctica 2 de monocitos), MCP-3, MCP-4, MIP-1 α y MIP-1 β , RANTES.

La subfamilia β difiere de la subfamilia α en que, en la estructura, las primeras dos cisteínas son contiguas en la subfamilia β , mientras que están separadas por un aminoácido en la subfamilia α .

Diversos tipos de células producen MCP-1 (leucocitos, plaquetas, fibroblastos, células endoteliales y células de músculo liso).

Entre todas las quimiocinas conocidas, MCP-1 muestra la especificidad más elevada para monocitos y macrófagos, para los que constituye no sólo un factor quimiotáctico sino asimismo un estímulo de activación, induciendo en consecuencia procesos de producción de numerosos factores inflamatorios (superóxidos, ácido araquidónico y derivados, citocinas/quimiocinas) y amplificando la actividad fagocítica.

La secreción de quimiocinas en general y de MCP-1 en particular resulta inducida típicamente por diversos factores proinflamatorios, por ejemplo interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), TNF α (factor de necrosis tumoral α), interferón- γ y lipopolisacárido bacteriano (LPS).

El bloqueo de la respuesta inflamatoria mediante el bloqueo del sistema de quimiocina/receptor de quimiocina representa uno de los objetivos principales de intervención farmacológica (Gerard C. y Rollins B.J., Chemokines and disease, Nature Immunol. 2:108-115, 2001).

Existen muchos datos que sugieren que MCP-1 desempeña un papel clave durante los procesos inflamatorios y se ha indicado como una nueva diana validada en diversas patologías.

Se ha obtenido evidencia de una considerable contribución fisiopatológica de MCP-1 en el caso de pacientes con enfermedades inflamatorias articulares y renales (artritis reumatoide, nefritis lúpica, nefropatía diabética y rechazo del trasplante).

Sin embargo, más recientemente, se ha indicado MCP-1 entre los factores participantes en patologías inflamatorias del SNC (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH) y otras patologías y afecciones, con y sin un componente inflamatorio evidente, incluyendo dermatitis atópica, colitis, patologías pulmonares intersticiales, restenosis, aterosclerosis, complicaciones tras una intervención quirúrgica (por ejemplo, angioplastia, arterectomía, trasplante, sustitución de órgano y/o tejido, implante de prótesis), cáncer (adenomas, carcinomas y metástasis) e incluso enfermedades metabólicas, tales como la resistencia a la insulina y la obesidad.

Además, a pesar del hecho de que el sistema de quimiocinas participa en el control y la superación de infecciones víricas, algunos estudios recientes han demostrado que la respuesta de determinadas quimiocinas, y en particular de MCP-1, pueden presentar un papel perjudicial en el caso de las interacciones de huésped-patógeno. En particular, se ha indicado MCP-1 entre las quimiocinas que contribuyen al daño en órganos y tejidos en patologías mediadas por virus alfa caracterizadas por infiltración de monocitos/macrófagos en las articulaciones y músculos

(Mahalingam S. *et al.*, Chemokines and viruses: friend or foes? Trends in Microbiology 11: 383-391, 2003; Rulli N. *et al.* Ross River Virus: molecular and cellular aspects of disease pathogenesis. 107: 329-342, 2005).

Los monocitos son los precursores principales de los macrófagos y células dendríticas, y desempeñan un papel crucial como mediadores de los procesos inflamatorios. CX3CR1, con su ligando CX3CL1 (fractalquina), representa un factor clave en la regulación de la migración y adhesividad de los monocitos. CX3CR1 se expresa en los monocitos, mientras que CX3CL1 es una quimiocina transmembranal en las células endoteliales. Los estudios genéticos en el ser humano y en modelos animales han demostrado un importante papel en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias de CX3CR1 y CX3CL1. De hecho, muchos datos sugieren que CX3CR1 y su ligando son contribuyentes cruciales en la patogénesis y avance de las enfermedades inflamatorias articulares, renales, gastrointestinales y vasculares (por ejemplo, artritis reumatoide, nefritis lúpica, nefropatía diabética, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, restenosis y aterosclerosis).

La expresión de CX3CR1 se encuentra regulada positivamente en las células T, que se cree que se acumulan en el sinovio de los pacientes que sufren de artritis reumatoide. Además, la expresión de CX3CL1 se encuentra sobrerregulada en las células endoteliales y fibroblastos presentes en el sinovio de estos pacientes. En consecuencia, el sistema CX3CR1/CX3CL1 desempeña un papel importante en el control del tipo de célula y en el modo de infiltración del sinovio y contribuye a la patogénesis de la artritis reumatoide (Nanki T. *et al.*, "Migration of CX3CR1-positive T cells producing type 1 cytokines and cytotoxic molecules into the synovium of patients with rheumatoid arthritis", Arthritis & Rheumatism 46, nº 11, páginas 2878-2883, 2002).

En pacientes que sufren de daño renal, la mayoría de los leucocitos inflamatorios que infiltran los riñones expresan CX3CR1 y en particular se expresan sobre dos de los tipos celulares principales en las patologías inflamatorias renales más comunes y en el rechazo del trasplante renal: las células T y los monocitos (Segeer S. *et al.*, Expression of the fractalkine receptor (CX3CR1) in human kidney diseases, Kidney International 62, pp. 488-495, 2002).

Asimismo se ha sugerido la participación del sistema CX3CR1/CX3CL1 en las enfermedades intestinales inflamatorias (EII). De hecho, en el caso de pacientes que sufren de EII (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), se ha observado un incremento significativo de la producción de CX3CL1 por parte del sistema capilar intestinal y un incremento significativo de las células positivas para CX3CR1, tanto al nivel circulatorio como en la mucosa (Sans M. *et al.*, "Enhanced recruitment of CX3CR1 + T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel diseases", Gastroenterology, vol. 132, nº 1, páginas 139-153, 2007).

Resulta todavía más interesante la demostración del papel clave desempeñado por el sistema CX3CR1/CX3CL1 en el daño vascular y en particular bajo condiciones patológicas, por ejemplo en la aterosclerosis y en la restenosis. Se indica que CX3CR1 es un factor crítico en el proceso de infiltración y acumulación de monocitos en la pared vascular, y el polimorfismo de CX3CR1 en el ser humano se asocia a una menor prevalencia de aterosclerosis, trastornos coronarios y restenosis (Liu P. *et al.*, "Cross-talk among Smad, MAPK and integrin signalling pathways enhances adventitial fibroblast functions activated by transforming growth factor-1 and inhibited by Gax", Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; McDermott D.H. *et al.*, "Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular diseases in humans", J. Clin. Invest. 2003; Niessner A. *et al.*, Thrombosis and Haemostasis, 2005).

IL-12 e IL-23 son elementos de una pequeña familia de citocinas heterodiméricas proinflamatorias. Ambas citocinas comparten una subunidad común, p40, que se encuentra unida covalentemente a la subunidad p35 produciendo la forma madura de IL-12 o a la subunidad p19, produciendo la forma madura de IL-23. El receptor de IL-12 está constituido por las subunidades IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2, mientras que el receptor de IL-23 está constituido por las subunidades IL-12Rβ1 e IL-23R.

IL-12 e IL-23 se expresan principalmente en células dendríticas activadas y en fagocitos. Los receptores de las dos citocinas se expresan sobre las células, aunque asimismo se observan niveles bajos de complejos del receptor de IL-23 en monocitos, macrófagos y células dendríticas.

A pesar de estas similitudes, existen muchos datos que sugieren que IL-12 e IL-23 controlan diferentes circuitos inmunológicos. De hecho, mientras que IL-2 controla el desarrollo de las células Th1, las cuales son capaces de producir interferón gamma (IFN-γ) e incrementa la respuesta citotóxica, antimicrobiana y antitumoral, IL-23 regula un circuito que conduce a la generación de células CD4+, las cuales son capaces de producir IL-17. La inducción de procesos dependientes de IL-23 conduce a la movilización de diversos tipos de célula inflamatoria, por ejemplo TH-17, y se ha demostrado que resulta crucial para la patogénesis de numerosas patologías inflamatorias mediadas por respuestas inmunitarias.

Son ejemplos típicos de las patologías asociadas a la expresión de p40 las enfermedades inflamatorias crónicas del aparato articular (por ejemplo, la artritis reumatoide), del aparato dermatológico (por ejemplo, psoriasis) y del aparato gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn). Sin embargo, IL-23 asimismo ejerce un papel en la estimulación de la incidencia y crecimiento tumoral. De hecho, IL-23 regula una serie de circuitos en el

microambiente tumoral, estimulando la angiogénesis y la producción de mediadores de la inflamación.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta al 3% de la población mundial (Koo J., Dermatol. Clin. 14:485-96, 1996; Schon M.P. *et al.*, N. Engl. J. Med. 352: 1899-912, 2005). Se ha correlacionado una respuesta inmunitaria aberrante de tipo 1 con la patogénesis de la psoriasis y las citocinas que inducen esta respuesta, tales como IL-12 e IL-23, podrían representar objetos terapéuticos adecuados. La expresión de IL-12 e IL-23, las cuales comparten la subunidad p40, se incrementa significativamente en las placas psoriásicas y los estudios preclínicos han demostrado un papel de estas citocinas en la patogénesis de la psoriasis. Más recientemente, el tratamiento de anticuerpos monoclonales anti-IL-12 y anti-IL-23 en pacientes que sufren de psoriasis ha demostrado ser eficaz en la mejora de los signos de progresión y gravedad de la enfermedad y posteriormente se ha reforzado el papel de IL-12 e IL-23 en la fisiopatología de la psoriasis.

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria crónica del aparato digestivo y puede afectar a cualquier región del mismo: desde la boca hasta el ano. Típicamente afecta al tracto terminal del íleo y a zonas bien definidas del intestino grueso. Con frecuencia está asociado a trastornos autoinmunitarios sistémicos, tales como úlceras en la boca y la artritis reumatoide. La enfermedad de Crohn afecta a más de 500.000 personas en Europa y a 600.000 personas en Estados Unidos.

La enfermedad de Crohn es una patología asociada a una actividad excesiva mediada por células Th1 de las citocinas. IL-12 es una citocina clave en el inicio de la respuesta inflamatoria mediada por las células Th1. La enfermedad de Crohn se caracteriza por la producción incrementada de IL-12 por células que presentan el antígeno en el tejido intestinal y de interferón gamma (IFN- γ) y TNF α por linfocitos y macrófagos intestinales. Estas citocinas inducen y prestan soporte al proceso inflamatorio y al engrosamiento de la pared intestinal, que son signos característicos de la patología. Los datos preclínicos y clínicos han demostrado que la inhibición de IL-12 resulta eficaz en el control de la respuesta inflamatoria en modelos de inflamación intestinal y/o en pacientes que sufren de enfermedad de Crohn.

La relación entre cáncer e inflamación actualmente es un hecho establecido. Muchas formas de tumor se originan en sitios de inflamación, y los mediadores de inflamación con frecuencia son producidos en los tumores.

Se ha identificado IL-23 como una citocina asociada al cáncer y, en particular, la expresión de IL-23 es significativamente elevada en muestras de carcinomas humanos en comparación con tejidos contiguos normales. Además, la ausencia de expresión significativa de IL-23 en los tejidos contiguos normales sugiere una sobreexpresión de IL-23 en los tumores, reforzando su papel en la génesis tumoral.

La patente europea nº EP-B-0 382 276 describe varios derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol dotados de actividad analgésica. A su vez, la patente europea nº EP-B-0 510 748 describe, por otra parte, la utilización de dichos derivados para la preparación de una composición farmacéutica que resulte activa en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Finalmente, la patente europea nº EP-B-1 005 332 describe la utilización de dichos derivados para preparar una composición farmacéutica que resulta activa en el tratamiento de enfermedades derivadas de la producción de MCP-1. El ácido 2-metil-2-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]metoxi]propanoico se cree que es capaz de inhibir, de una manera dependiente de la dosis, la producción de MCP-1 y TNF- α inducida *in vitro* en monocitos de LPS y *Candida albicans*, mientras que el mismo compuesto no mostró efectos sobre la producción de las citocinas iL-1 e IL-6 y de las quimiocinas IL-8, MIP-1 α y RANTES (Sironi M. *et al.*, "A small synthetic molecule capable of preferentially inhibiting the production of the CC chemokine monocyte chemotactic protein-1", European Cytokine Network. vol. 10, nº 3, 437-41, septiembre de 1999).

La solicitud de patente europea nº EP-A-1.185.528 se refiere a la utilización de derivados de triazina para inhibir la producción de IL-12. Las solicitudes de patente europea nº EP-A-1.188.438 y nº EP-A-1.199.074 se refieren a la utilización de inhibidores del enzima PDE4, por ejemplo Rolipram, Ariflo y derivados de diazepam-indol, en el tratamiento y la prevención de enfermedades asociadas a la producción excesiva de IL-12. La solicitud de patente europea nº EP-A-1.369.119 se refiere a la utilización de hialuronano con un peso molecular de entre 600 000 y 3 000 000 daltons para el control e inhibición de la expresión de IL-12. La solicitud de patente europea nº EP-A-1.458.687 se refiere a la utilización de derivados de pirimidina para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la producción excesiva de IL-12. La solicitud de patente europea nº EP-A-1.819.341 se refiere a la utilización de compuestos heterocíclicos nitrogenados, por ejemplo piridina, pirimidina y derivados de triazina, para inhibir la producción de IL-12 (o de otras citocinas, tales como IL-23 e IL-27, que estimulan la producción de IL-12). La solicitud de patente europea nº EP-A-1.827.447 se refiere a la utilización de derivados de pirimidina para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la producción excesiva de IL-12, IL-23 e IL-27.

Las solicitudes de patente europea nº EP-A-1 869 055, nº EP-A-1 869 056 y nº EP-A-1 675 862 describen derivados de 1,3-tiazolo-4,5-pirimidina que son capaces de actuar como antagonistas de receptor CX3CR1.

La preparación de compuesto [1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol se describe en las solicitudes de patentes nº US2007/0015771 y nº US2007/0043057 (compuesto 58). El compuesto 58 se utiliza como producto intermedio para las síntesis de derivados de aldehído y no se asocia a ninguna actividad farmacológica.

La preparación del compuesto (1-bencil-1H-indazol-3-il)metanol se describe en Henke B.R. *et al.*; "Optimization of 3-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines as Potent, Orally Active CCK-A Agonists", Journal of Medicinal Chemistry 40(17), 2706-2725, 1997 (compuesto 59). El compuesto 59 se utiliza como producto intermedio para las síntesis de benzodiazepina y no se asocia a ninguna actividad farmacológica.

La preparación del compuesto [1-(4-clorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol se describe en Corsi G, Palazzo G.; "1-halobenzyl-1H-indazoles-3-carboxylic acids. A new class of antispermatogenic agents", Journal of Medicinal Chemistry 19(6), 778-783, 1976 (compuesto 46). El compuesto 46 se utiliza como producto intermedio para las síntesis de derivados carboxílicos y no se asocia a ninguna actividad farmacológica.

A pesar de la actividad desarrollada hasta el momento, todavía se considera que existe una necesidad de nuevas composiciones y compuestos farmacéuticos que resulten eficaces en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40.

El solicitante inesperadamente ha descubierto nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol con actividad farmacológica.

El solicitante inesperadamente ha descubierto que los derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la fórmula (I) de la presente invención son capaces de reducir la producción de la quimiocina MCP-1.

Más inesperadamente, el solicitante ha descubierto que los derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la fórmula (I) de la presente invención son capaces de reducir la expresión de la quimiocina MCP-1.

Todavía más inesperadamente, el solicitante ha descubierto que los derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la fórmula (I) de la presente invención son capaces de reducir la expresión de la subunidad p40 implicada en la producción de las citocinas IL-12 e IL-23, y la expresión del receptor CX3CR1.

De esta manera, en un primer aspecto, la presente invención consiste en los compuestos según la reivindicación 1.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La regulación excesiva y/o el incremento de la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40, anteriormente mencionados, resultando esta última en la expresión/producción de IL-12 y/o IL-23, que resulta en el desarrollo de una patología y/o una enfermedad, con frecuencia se denomina en la técnica, "sobreexpresión". En el contexto de la presente invención, el término expresión pretende incluir sobreexpresión, tal como es conocida en la técnica.

Inesperadamente, el solicitante ha descubierto que los derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la reivindicación 1 pueden utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de la quimiocina MCP-1 de la subunidad p40 y, en consecuencia, de las citocinas IL-12 e IL-23, y del receptor CX3CR1.

De esta manera, en un tercer aspecto, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40.

Descripción detallada de la invención

En la fórmula (I) según la reivindicación 1, se representa el residuo A mediante el grupo $-X_1-$ o el grupo $-X_1-O-X_2-$, en la que, preferentemente X_1 y X_2 son, independientemente, un grupo alquilo que presenta 1 a 4 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo que presentan 1 a 3 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que presentan 1 o 2 átomos de carbono.

Más preferentemente, X_1 es un grupo CH_2 , un grupo CH_2CH_2 , un grupo $C(CH_3)_2$, o un grupo $C(CH_3)_2CH_2$ y X_2 es un grupo CH_2 , un grupo CH_2CH_2 o un grupo $CH_2CH_2CH_2$.

Ventajosamente, en la fórmula (I) anteriormente indicada, el residuo A está representado por un grupo CH_2CH_2 , un grupo $CH_2CH_2CH_2$, un grupo $C(CH_3)_2CH_2$, un grupo $CH_2CH_2OCH_2$, un grupo $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, un grupo $C(CH_3)_2CH_2OCH_2$ y un grupo $C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2$.

En la fórmula (I) anteriormente indicada, en el caso de que A sea $-X_1-$ o $-X_1-O-X_2-$, Y puede ser hidrógeno, $-OH$ o $-N(R_{11})(R_{12})$.

- Ventajosamente, R₁₁ está representado por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta 1 a 3 átomos de carbono o R₁₁ junto con R₁₂ forma un heterociclo de 5 o 6 elementos.
- 5 Ventajosamente, R₁₂ está representado por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta 1 a 3 átomos de carbono o R₁₂ junto con R₁₁ forma un heterociclo de 5 o 6 elementos.
- Preferentemente, R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, están representados por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que presenta 1 a 3 átomos de carbono.
- 10 Preferentemente, R₃, R₄ y R₈, que pueden ser idénticos o diferentes, están representados por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta 1 o 2 átomos de carbono, un átomo de Br, Cl o F, el grupo OH, el grupo nitro, el grupo trifluorometilo o el grupo N(R')(R''), -N(R')COR''; -CN, -CONR'R'', -SO₂NR'R'', -SO₂R', con R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes, representados por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo que presenta 1 a 3 átomos de carbono.
- 15 Ventajosamente, R₅ está representado por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta 1 o 2 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo OH o R₅, junto con uno de R₆ y R₇, forma un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono.
- 20 Preferentemente, R₆ y R₇, que pueden ser idénticos o diferentes, están representados por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta 1 a 3 átomos de carbono, o juntos forman un grupo C=O, o uno de R₆ y R₇, junto con R₅, forman un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono.
- 25 En el caso de determinados sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede ser un átomo de carbono asimétrico y en este caso puede encontrarse en forma de estereoisómeros y enantiómeros.
- Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) puede formar sales de adición con ácidos o bases orgánicos o minerales fisiológicamente aceptables.
- 30 Son ejemplos típicos de ácidos minerales fisiológicamente aceptables adecuados, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico.
- Son ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.
- 35 Son ejemplos típicos de bases minerales fisiológicamente aceptables adecuadas, hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de amonio, calcio, magnesio, sodio y potasio, por ejemplo hidróxido amónico, hidróxido cálcico, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico.
- 40 Son ejemplos típicos de bases orgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxietyl)piperidina, N-(2-hidroxietyl)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.
- 45 Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) puede formar ésteres con ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables. Son ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.
- 50 Los compuestos de la presente invención incluyen además los estereoisómeros, enantiómeros y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I) indicada en las reivindicaciones.
- 55 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "fisiológicamente aceptable" pretenden definir, sin ninguna limitación particular, cualquier material adecuado para preparar una composición farmacéutica para la administración en un ser vivo.
- 60 Los compuestos según la fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades (o patologías) basadas en la expresión de la quimiocina MCP-1, la citocina p40, la subunidad p40 (que participa en la producción de las citocinas IL-12 e IL-23) y el receptor CX3CR1.
- 65 Preferentemente, las patologías asociadas a la expresión de MCP-1 y CX3CR1 son enfermedades articulares, enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, obesidad, diabetes, resistencia a la

insulina y cáncer.

5 En particular, las patologías asociadas a la expresión de MCP-1 son artritis reumatoide, artritis inducida por infecciones víricas, artritis psoriásica, artrosis, nefritis lúpica, nefropatía diabética, glomerulonefritis, poliquistosis renal, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH, dermatitis atópica, psoriasis, vasculitis, restenosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina, enfermedades coronarias agudas, adenomas, carcinomas y metástasis y enfermedades metabólicas.

10 En particular, las patologías asociadas a la expresión de CX3CR1 son artritis reumatoide, nefritis lúpica, nefropatía diabética, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, trastornos coronarios, restenosis, aterosclerosis, infarto de miocardio y angina.

15 Preferentemente, las patologías asociadas a la expresión de p40 y, de esta manera, de IL-12 e IL-23, son enfermedades autoinmunitarias, tales como las enfermedades inflamatorias degenerativas crónicas, y el cáncer.

20 En particular, las patologías asociadas a la expresión de p40 son la artritis reumatoide, la psoriasis, la glomerulonefritis, la diabetes, el lupus eritematoso, la diabetes, la enfermedad de Crohn y tumores tales como, por ejemplo, los carcinomas de colon, los carcinomas de mama, carcinomas populares y carcinomas de próstata, y neoplasias de piel y del SNC.

25 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en formas de administración adecuadas que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Son ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos de la técnica anterior, por ejemplo, deslizantes, aglutinantes, disgregantes, agentes de carga, diluyentes, aromatizantes, colorantes, fluidificantes, lubricantes, agentes conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.

35 Son ejemplos útiles de excipientes farmacéuticamente aceptables, azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, ceras, aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar agar, y similares.

40 Son ejemplos de formas de administración adecuadas, comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para la administración oral; apósitos adhesivos medicamentosos soluciones, pastas, cremas y pomadas para la administración transdérmica; supositorios para la administración rectal y soluciones estériles para la inyección o la administración de aerosol.

Otras formas de administración adecuadas son formas de liberación sostenida y formas basadas en liposomas para la vía oral o mediante inyección.

45 Las formas de administración pueden contener además otros ingredientes convencionales, tales como: agentes conservantes, estabilizantes, surfactantes, tampones, reguladores de la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes y similares.

50 En caso de requerirse para terapias particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros principios farmacológicamente activos la administración simultánea de los cuales resulta útil.

55 La cantidad de compuesto de fórmula (I) o de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro de un amplio intervalo como función de factores conocidos, por ejemplo el tipo de patología que debe tratarse, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de administración, la vía seleccionada de administración, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto de fórmula (I) seleccionado. Sin embargo, el experto en la materia podrá determinar la cantidad óptima de manera simple y rutinaria.

60 Típicamente, la cantidad de compuesto de fórmula (I) o sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será una que garantice un nivel de administración de entre 0,001 y 100 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración es de entre 0,05 y 50 mg/kg/día, y todavía más preferentemente, de entre 0,1 y 10 mg/kg/día.

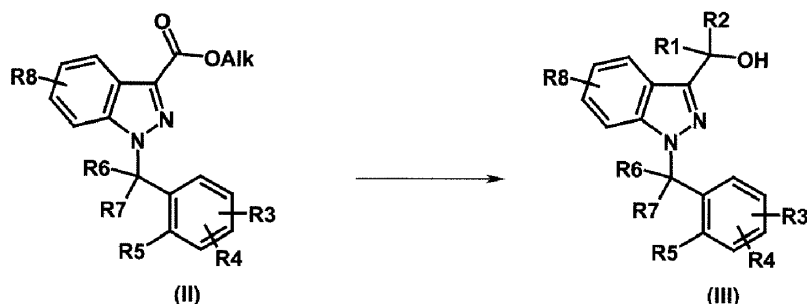
65 Las formas de administración de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse según técnicas que son bien conocidas por los químicos farmacéuticos, incluyendo la mezcla, el granulado, la compresión, la disolución, la esterilización y similares.

La actividad de los compuestos de la presente invención sobre MCP-1 y CX3CR1 se ha demostrado *in vitro* en monocitos humanos mediante técnicas de análisis de la expresión génica con RT-PCR "en tiempo real" y mediante análisis de la producción de proteínas mediante un ensayo inmunoenzimático. Tal como es conocido por el experto en la materia, los modelos experimentales anteriormente mencionados se consideran útiles para comprobar la actividad de los compuestos con respecto a la expresión y producción de MCP-1 y la expresión de CX3CR1. En consecuencia, los modelos anteriormente mencionados pueden considerarse predictivos de la actividad en el ser humano para el tratamiento de patologías caracterizadas por la expresión y producción de MCP-1, por la expresión de CX3CR1 y por condiciones inflamatorias con la presencia de infiltrados ricos en monocitos y macrófagos.

La actividad de los compuestos de la presente invención sobre p40 se ha demostrado *in vitro* en monocitos humanos mediante técnicas de análisis de la expresión génica con RT-PCR "en tiempo real". Tal como es conocido por el experto en la materia, los modelos experimentales anteriormente mencionados se consideran útiles para comprobar la actividad de los compuestos con respecto a la expresión de p40 y pueden considerarse predictivos de la actividad en el ser humano para el tratamiento de patologías caracterizadas por la expresión de p40.

La preparación de los compuestos de fórmula general (I) puede llevarse a cabo según uno de los procedimientos siguientes. El método (A) se aplica en el caso de que el sustituyente A de fórmula (I) sea igual a un enlace σ . Los métodos (B), (C) y (D) se aplican en el caso de que el sustituyente A de fórmula (I) sea igual a un enlace σ .

Método (A):



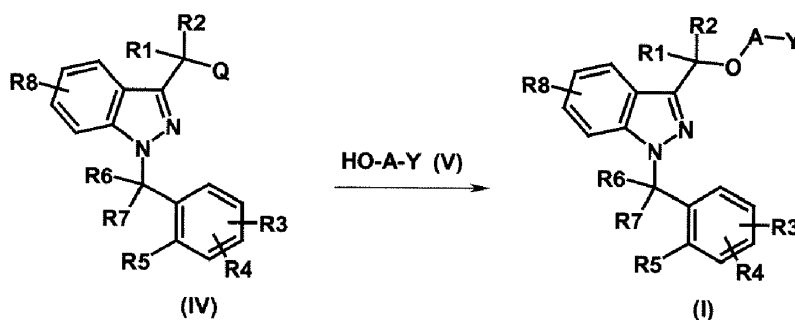
En el método (A), los ésteres del ácido indazolcarboxílico de fórmula general (II), en la que Alk indica un grupo alquilo que contiene entre 1 y 5 átomos de carbono, se reducen en los alcoholes respectivos de fórmula general (III). Los sustituyentes R_1 a R_8 presentan los significados proporcionados anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

El método (A) puede llevarse a cabo según métodos convencionales.

Por ejemplo, la reducción de los ésteres carboxílicos de fórmula (II) puede llevarse a cabo con ayuda de reactivos reductores, tales como hidruro de litio-aluminio, borohidruro sódico o agentes organometálicos, tales como reactivos de Grignard. En general, la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,4-dioxano.

Las reacciones se llevan a cabo generalmente a una temperatura que puede variar entre aproximadamente 0°C y la temperatura de reflujo del solvente, mientras que pueden durar entre 1-2 horas y 24 horas.

Método (B):



En el método (B), los productos de fórmula general (IV), en la que Q indica un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende halógeno, CH_3SO_3^- y $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3^-$, se hacen reaccionar con los alcoholes de fórmula general (V). Los sustituyentes R_1 a R_8 , A e Y presentan los significados proporcionados anteriormente para los

compuestos de fórmula (I).

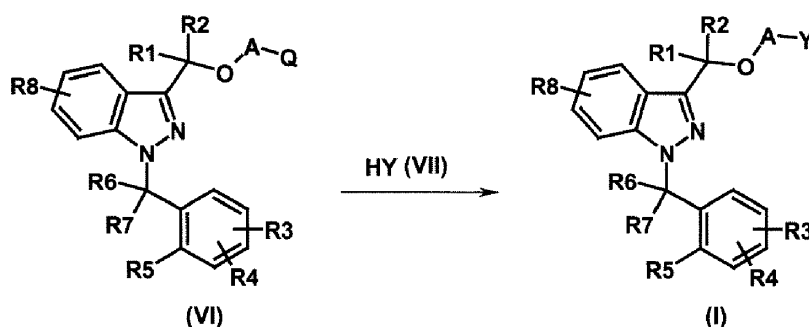
El método (B) puede llevarse a cabo según técnicas convencionales.

- 5 Por ejemplo, los alcoholes de fórmula (V) se hacen reaccionar con los derivados de fórmula (IV). Preferentemente, Q es un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo metanosulfonilo.

10 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada y en un solvente adecuado. Las bases que pueden utilizarse son NaH, diisopropilamida de butil-litio y litio, mientras que los solventes que resultan adecuados para este tipo de reacción son generalmente solventes apróticos polares, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,4-dioxano. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente utilizado. Las reacciones de este tipo pueden durar entre unas cuantas horas y unos cuantos días.

15

Método (C):



- 20 En el método (C), los productos de fórmula general (VI), en la que Q indica un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende halógeno, CH_3SO_3^- y $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3^-$, se hacen reaccionar con los alcoholes y aminas de fórmula general (VII). Los sustituyentes R1 a R8, A e Y presentan los significados proporcionados anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

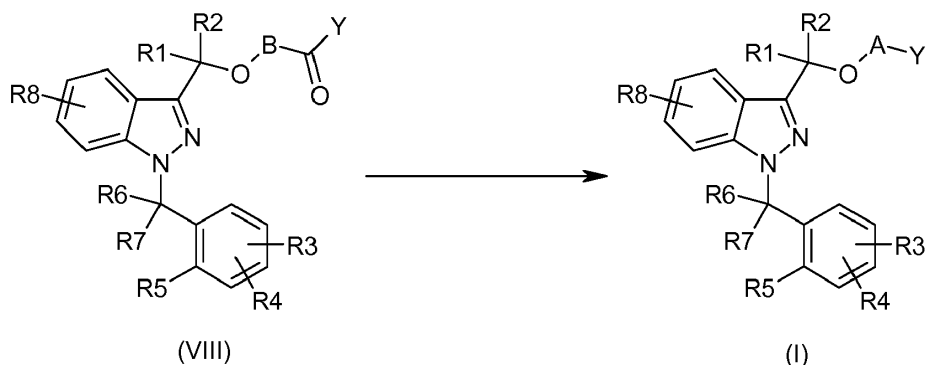
25 El método (C) puede llevarse a cabo según técnicas convencionales.

30 Por ejemplo, las aminas de fórmula general (VII) se hacen reaccionar con los derivados de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada y en un solvente adecuado. Preferentemente, Q es un grupo saliente preferentemente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo metanosulfonilo. Las bases utilizadas preferentemente son carbonato sódico, carbonato potásico y aminas alifáticas, tales como trietilamina, diisopropilamina o la isma amina reactiva (VII). Preferentemente, los solventes utilizados son solventes apróticos polares, tales como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y diclorometano. En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente utilizado. Las reacciones de este tipo pueden durar entre unas cuantas horas y unos cuantos días.

35

40 En el caso de que los compuestos de fórmula (VII) sean alcoholes, las técnicas de reacción estándares pueden utilizar una base fuerte, tal como NaH, butil-litio o diisopropilamida de litio, y solventes apróticos polares adecuados, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico o 1,4-dioxano. En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente utilizado. Las reacciones de este tipo pueden durar entre unas cuantas horas y unos cuantos días.

Método (D):



5 En el método (D), los ésteres o amida de fórmula general (VIII) se reducen, respectivamente, formando los alcoholes o aminas de fórmula general (I). Los sustituyentes R₁ a R₈, A e Y presentan los significados proporcionados anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y en los que el grupo B-CH₂ presenta el mismo significado que A.

10 El método (D) puede llevarse a cabo según métodos estándares.

Por ejemplo, la reducción de los compuestos carbonilo de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo con ayuda de reactivos reductores, tales como hidruro de litio-aluminio, borohidruro sódico o agentes organometálicos, tales como reactivos de Grignard. En general, la reacción se lleva a cabo en solventes apróticos adecuados, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,4-dioxano.

Las reacciones se llevan a cabo generalmente a una temperatura que puede variar entre aproximadamente 0°C y el punto de reflujo del solvente, mientras que el tiempo de reacción puede encontrarse comprendido entre 1-2 horas y 24 horas.

Los ejemplos a continuación pretenden ilustrar la presente invención, aunque, sin embargo, sin limitarla en modo alguno.

Ejemplos preparativos

25 Se prepararon los compuestos de fórmula (I) presentados en la tabla A, a continuación, utilizando los métodos de preparación indicados anteriormente.

Tabla A

nº	A	Y	Grupos R							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1*	σ	H	H	H	H	H	H	H	H	H
2*	"	"	"	"	p-OCH ₃	"	"	"	"	"
3*	"	"	"	"	p-CH ₃	"	"	"	"	"
4*	"	"	"	"	p-Cl	"	"	"	"	"
5*	"	"	"	"	m-Cl	p-Cl	"	"	"	"
6*	"	"	"	"	o-Cl	p-Cl	"	"	"	"
7*	"	"	"	"	p-F	H	"	"	"	"
8*	"	"	"	"	o-CH ₃	p-Cl	"	"	"	"
9*	"	"	"	"	H	H	"	"	"	5-OCH ₃
10*	"	"	CH ₃	CH ₃	o-CH ₃	p-Cl	"	"	"	H
11*	"	"	"	"	o-Cl	"	"	"	"	"
12*	"	"	CH ₃	H	o-CH ₃	"	"	"	"	"
13	CH ₂ CH ₂	OH	H	"	H	H	"	"	"	"
14	"	N(CH ₃) ₂	"	"	"	"	"	"	"	"
15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"	"	"	"	"	"	"	"	"
16	"	OH	"	"	"	"	"	"	"	"
17	C(CH ₃) ₂ CH ₂	"	"	"	"	"	"	"	"	"
18	"	N-morfolina	"	"	"	"	"	"	"	"
19	(CH ₂) ₂	OH	CH ₃	CH ₃	"	"	"	CH ₃	CH ₃	"
20	"	"	H	H	p-CH ₃	"	"	H	H	5-CN
21	"	"	"	"	p-N(CH ₃) ₂	"	"	"	"	5-Cl
22	"	"	"	"	p-Cl	o-Cl	o'-CH ₃	"	"	"
23	"	N(CH ₃) ₂	"	"	H	H	H	CO	"	"

nº	A	Y	Grupos R								
			1	2	3	4	5	6	7	8	
24	"	"	"	"	"	"	"	"	H	H	5-CONH ₂
25	"	"	"	"	"	"	"	N(CH ₂) ₃	"	"	5-NO ₂
26	"	"	"	"	o"-N(CH ₃) ₂	"	"	H	H	"	H
27	"	"	"	"	m-OH	"	"	"	CO		"
28	(CH ₂) ₂ OCH ₂	H	"	"	H	"	"	"	H	H	H
29	"	"	CH ₃	CH ₃	"	"	"	"	"	"	5-Cl
30	"	"	H	H	p-OCH ₃	"	"	"	CH ₃	CH ₃	H
31	"	"	"	"	H	"	"	N(CH ₂) ₃	"	H	"
32	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	"	"	o-OCH ₃	"	"	H	H	"	"
33	"	"	"	"	p-OCH ₃	o-CH ₃	o'-CH ₃	"	"	"	"
34	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCH ₂	H	"	"	m-NO ₂	H	H	"	"	"	5-NO ₂
35	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	"	"	"	"	"	H
36	"	NH-2-piridina	H	H	"	"	"	"	CO		"
37	C(CH ₃) ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	"	"	p-CH ₃	o-CH ₃	o'-CH ₃	H	H	"	"
38*	σ	OH	"	"	H	H	H	"	"	"	5-CN
39*	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	5-CONH ₂

*: no forma parte de la presente invención

Los datos de la preparación de los compuestos 1 a 18 se proporcionan a continuación en la presente memoria. Los compuestos 19 a 39 se prepararon con técnicas similares, utilizando productos de partida y reactivos adecuados.

5

Preparación del compuesto 1 (no forma parte de la presente invención)

1-bencil-3-hidroximetil-indazol

10 La preparación del compuesto 1 se llevó a cabo tal como se indica en el ejemplo 1a del documento nº EP 0382 276 A2.

Preparación del compuesto 2 (no forma parte de la presente invención)

15 [1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]metanol

A una suspensión de NaH al 60% (2.7 g, 0.07 moles) en tolueno (200 ml) se le añadió 1-bencil-3-hidroximetilindazol (10 g, 0.07 moles). La mezcla se llevó al punto de ebullición y se dejó bajo agitación bajo reflujo durante 1 hora. A continuación, se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (14 g, 0.09 moles). A continuación, la mezcla se agitó bajo reflujo durante 4 horas. La reacción se completó mediante enfriamiento de la mezcla hasta la temperatura ambiente y añadiendo agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con HCl (50 ml) y agua (5x50 ml), respectivamente. El solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo en bruto obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla 3/2 de hexano/acetato de etilo. El producto obtenido se cristalizó a partir de una mezcla de hexano/acetato de etilo 5/1, proporcionando 5.1 g de [1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]metanol con un punto de fusión de 95°-97°C.

20 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.43 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.98 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 6.5-6.8 (m, 2 H), 6.9-7.4 (m, 7 H), 7.80 (d, J = 7.86 Hz, 1 H).

30 Preparación del compuesto 3 (no forma parte de la presente invención)

[1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]metanol

35 El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 2, aunque utilizando como reactivo cloruro de 4-metilbencilo (0,09 moles) en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo.

El producto obtenido se purificó mediante cristalización a partir de una mezcla de hexano/acetato de etilo 5/1. p.f.: = 90°-92°C

40 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 2.24 (s, 3 H), 3.4 (bs, 1 H), 5.0 (s, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 6.9-7.4 (m, 7 H), 7.79 (d, J = 7.84 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 4 (no forma parte de la presente invención)

45 [1-(4-clorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 2, aunque utilizando como reactivo cloruro de 4-clorobencilo (0,09 moles) en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo.

ES 2 753 149 T3

El producto obtenido se purificó mediante cristalización a partir de una mezcla de hexano/acetato de etilo 5/1.
p.f.: = 102°-104°C.

5 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.5 (bs, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.8-7.5 (m, 7 H), 7.81 (d, J = 7.82 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 5 (no forma parte de la presente invención)

[1-(3,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

10 El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 2, aunque utilizando como reactivo cloruro de 3,4-diclorobencilo (0.09 moles) en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo.

15 El producto obtenido se purificó mediante cristalización a partir de una mezcla de hexano/acetato de etilo 1/1.
p.f.: = 118°-120°C.

RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.1-3.3 (m, 1 H), 4.9-5.2 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 6.89 (dd, J = 8.27; 2.05 Hz, 1 H), 7.1-7.5 (m, 5 H), 7.82 (dt, J = 8.01; 0.93, 1 H).

20 Preparación del compuesto 6 (no forma parte de la presente invención)

[1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

25 El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 2, aunque utilizando como reactivo cloruro de 2,4-diclorobencilo (0.09 moles) en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo.

El producto obtenido se purificó mediante cristalización a partir de una mezcla de etanol/agua 7/3.

p.f.: = 105°-106°C.

30 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.0 (bs, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 6.58 (d, J = 8.36 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 8.34; 2.07 Hz, 1 H), 7.1-7.5 (m, 4 H), 7.84 (dt, J = 9.79; 1.12 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 7 (no forma parte de la presente invención)

35 [1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

40 El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 2, aunque utilizando como reactivo cloruro de 4-fluorobencilo (0.09 moles) en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo.

El producto se purificó mediante cristalización a partir de hexano.

p.f. = 80°-81°C.

45 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.4 (bs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 6.7-7.5 (m, 7 H), 7.83 (d, J = 8.01 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 8 (no forma parte de la presente invención)

[1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]metanol

50 El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 2, aunque utilizando como reactivo cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo (0,09 moles) en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo.

El producto se purificó mediante cristalización a partir de etanol absoluto.

55 p.f. = 109°-110 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2.34 (s, 3 H), 4.78 (d, J = 5.70 Hz, 2 H), 5.26 (td, J = 5.77; 0.88 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 6.74 (d, J = 8.18 Hz, 1 H), 7.09-7.18 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.37 (ddd, J = 8.33; 7.02; 1.02 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.48 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.04 Hz, 1 H).

60 Preparación del compuesto 9 (no forma parte de la presente invención)

(1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metanol

65 9a) 1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de bencilo

Una suspensión de ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (21.5 g, 0.11 moles) y NaH al 60% (10.5 g, 0.44 moles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió lentamente cloruro de bencilo (32.9 g, 0.26 moles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se completó mediante enfriamiento de la mezcla hasta la temperatura ambiente y vertiendo la mezcla en agua y hielo. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x250 ml). Las fases orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto obtenido de esta manera se purificó mediante cristalizaciones sucesivas a partir de etanol de 95°, proporcionando 18 g de 1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de bencilo con un punto de fusión de 107-109°C.

5
10 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.78 (s, 3 H), 5.51 (s, 2 H), 6.9-7.6 (m, 13 H).

9b) (1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metanol

15 A una solución de 1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de bencilo (17.7 g, 0.05 moles), éter dietílico (100 ml) y tetrahidrofurano (THF) (170 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió lentamente LiAlH₄ (3.8 g, 0.1 moles). Una vez completada la adición, la suspensión se agitó bajo reflujo durante 24 horas. La reacción se completó destruyendo el exceso de LiAlH₄ mediante la adición de agua (40 ml) y NaOH 5 N (10 ml). Se separó la fase orgánica y se eliminó el solvente mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cristalizaciones sucesivas a partir de etanol de 95°, proporcionando 14 g de (1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metanol con un punto de fusión de 97-98°C.

20 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.3 (bs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.92 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 6.9-7.5 (m, 8 H).

25 Preparación del compuesto 10 (no forma parte de la presente invención)

25 2-[1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]propán-2-ol

10a) 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

30 A una suspensión de ácido 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxílico, preparada tal como se indica en J. Med. Chem. 19:778-783, 1976 (120 g, 0.4 moles) en etanol absoluto (850 ml), agitada a temperatura ambiente, se le añadió cuidadosamente H₂SO₄ concentrado (15 ml). A continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante 9 horas. A continuación la reacción se completó mediante enfriamiento de la mezcla hasta la temperatura ambiente. El sólido formado de esta manera se separó mediante filtración bajo condiciones frías (10°C) y se lavó intensivamente sobre el filtro con agua. De esta manera se obtuvieron 126 g de 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo y se utilizaron en la reacción siguiente sin purificación adicional. p.f. = 120°-122°C.

35 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1.49 (t, J = 7.21 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 4.53 (q, J = 7.21 Hz, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 6.67 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.0-7.4 (m, 5 H), 8.1-8.3 (m, 1 H).

40 10b) 2-[1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]propán-2-ol

45 A una solución formada a partir virutas de magnesio (2.4 g, 0.1 moles) y yoduro de metilo (6.1 ml, 0.1 moles) en éter dietílico (100 ml), agitada a aproximadamente 5°C se le añadió 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (13.2 g, 0.04 moles). La mezcla se agitó bajo condiciones de frío durante 24 horas. La reacción se completó mediante la adición de solución saturada de cloruro amónico (50 ml) y la fase orgánica separada se lavó con agua (2x50 ml). A continuación, la fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cristalización a partir de éter de petróleo a 40-60°C.

50 De esta manera se obtuvieron 6 g de 2-[1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]propán-2-ol.
p.f. = 72°-74°C

55 RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.60 (s, 6 H), 2.38 (s, 3 H), 5.24 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 6.66 (d, J = 8.18 Hz, 1 H), 7.04-7.16 (m, 2 H), 7.25-7.36 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.48 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.33 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 11 (no forma parte de la presente invención)

2-[1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]propán-2-ol

60 11a) 1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación del compuesto 10a, aunque utilizando como reactivo ácido 1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-carboxílico, preparado tal como se indica en J. Med. Chem. 19:778-783, 1976 (0.4 moles) en lugar de ácido 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxílico.

65 El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla

7/3 de hexano/acetato de etilo.

RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1.47 (t, J = 7.24 Hz, 3 H), 5.42 (q, J = 7.24 Hz, 2 H), 5.75 (s, 2 H), 6.68 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 6.9-7.5 (m, 5 H), 8.1-8.4 (m, 1 H).

11b) 2-[1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]propán-2-ol

El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 10b, aunque utilizando como material de partida el compuesto 11a (0.4 moles) en lugar de compuesto 10a.

El producto se purificó mediante cristalización doble a partir de hexano.
p.f. = 76°-78°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.60 (s, 6 H), 5.26 (s, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 6.72 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 7.11 (t, J = 7.45 Hz, 1 H), 7.27-7.40 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 8.48 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.19 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.18 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 12 (no forma parte de la presente invención)

1-[1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]etanol

12a) 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxaldehído

La mezcla formada a partir de ácido 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxílico (250 g, 0.83 moles) y cloruro de tionilo (450 ml) se agitó a 50°C hasta completar la disolución del material de partida (30 minutos) y después se calentó a 80°C durante 5 horas. La reacción se completó mediante enfriamiento de la solución hasta la temperatura ambiente y eliminación del solvente mediante destilación bajo presión reducida. A continuación, se trató el residuo con hexano (300 ml) y el sólido formado de esta manera se separó mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando 240 g del producto intermedio cloruro de acilo, producto que se suspendió en tolueno (2,5 l) y se añadió a lo anterior N-metilnilina (88 g, 0.82 moles) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. A continuación se completó la reacción mediante adición de tolueno (1,5 l) a la mezcla y lavado de la solución con agua hasta la neutralidad. La fase orgánica se concentró hasta el 50% bajo presión reducida. A continuación, la solución se enfrió a 0°C y el sólido obtenido se separó mediante filtración, proporcionando aproximadamente 230 g de anilina, producto que se disolvió en éter dietílico (2.7 l) y THF (400 ml). La solución obtenida se agitó a 0°C. Se añadió lentamente a la solución LiAlH₄ (10.8 g, 0.29 moles). Una vez completada la adición, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se completó mediante la adición cuidadosa a la mezcla de agua (20 ml), NaOH 2 N (20 ml) y nuevamente agua (35 ml). A continuación, se filtró la mezcla y el solvente se concentró bajo presión reducida. Se introdujo el residuo en metanol (3.5 l) y se agitó a 50°C. A esta solución se le añadió una solución de NaHSO₃ (228 g, 2.19 moles) en agua (650 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se enfrió a 0°C y el sólido formado de esta manera se separó mediante filtración y después se añadió a una solución acuosa al 10% de Na₂CO₃ (3 l) bajo agitación a temperatura ambiente. Tras 3 horas, se filtró la mezcla y el sólido se purificó mediante cristalización en primer lugar a partir de una mezcla 1/1 de etanol/acetato de etilo y después a partir de etanol de 95°.

De esta manera se obtuvieron 98 g de 1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-carboxaldehído.
p.f. = 107°-109°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2.35 (s, 3 H), 5.84 (s, 2 H), 6.91 (d, J = 8.73 Hz, 1 H), 7.1-8.3 (m, 6 H), 10.18 (s, 1 H).

12b) 1-[1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]etanol

El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 10b, aunque utilizando como material de partida el compuesto 12a (0.4 moles) en lugar de compuesto 10a.

El producto se purificó mediante cristalización a partir de hexano.

p.f. = 82°-84°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.54 (d, J = 6.58 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 5.10 (dq, J = 6.53; 4.82 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 4.82 Hz, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 6.70 (d, J = 8.18 Hz, 1 H), 7.06-7.17 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 1.90 Hz, 1 H), 7.34 (ddd, J = 8.33; 7.02; 1.02 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.48 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.18 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 13

2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etanol

A una solución de NaOH (2.8 g, 0.07 moles) en etilenglicol (150 ml) bajo agitación a temperatura ambiente se le

añadió 1-bencil-3-clorometilindazol, preparado tal como se indica en el ejemplo 2a del documento nº EP 382 276 (17.6 g, 0.07 moles). La solución se calentó a 130°C durante 4 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente mediante evaporación bajo presión reducida. Se introdujo el residuo en agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo en bruto obtenido se purificó mediante cristalización a partir de una mezcla aproximadamente 1/1 de hexano/acetato de etilo.

De esta manera se obtuvieron 13.8 g de 2-[1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etanol.
p.f. = 67°-69°C.

RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 2.15 (bs, 1 H), 3.61-3.82 (m, 4 H), 4.97 (s, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 7.11-7.38 (m, 8 H), 7.81 (dt, J = 8.15; 0.97 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 14

Hidrocloruro de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-N-dimetiletanamina

A una solución de (1-bencil-1H-indazol-3-il)metanol (20 g, 0.084 moles) en tolueno (200 ml) bajo agitación a temperatura ambiente se le añadió NaH al 55% (3.6 g, 0.082 moles). Tras 30 minutos del final de la adición, se añadió una solución de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (9,2 g, 0,082 moles) en tolueno (200 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 7 horas. La reacción se completó mediante la adición de agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3x100 ml) y después se extrajo con H₂SO₄ diluido (3x100 ml). Las fases ácidas agrupadas se lavaron con tolueno (3x50 ml) y después se llevaron a pH básico con NaOH 10 N. A continuación, se extrajo el producto con acetato de etilo (3x200 ml) y las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua hasta la neutralidad. A continuación se concentró el solvente bajo presión reducida y el residuo en bruto obtenido se purificó mediante destilación a una presión de 0.4 mmHg y a 182°C-185°C.

De esta manera se obtuvieron 16 g de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-N,N-dimetil-etanamina (aceite).

Una parte de este producto (13.1 g, 0.042 moles) se disolvió en isobutanol (150 ml) y se trató con HCl concentrado (3,5 ml, 0,045 moles) a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras el tratamiento, el solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida. El producto sólido obtenido de esta manera se purificó mediante cristalización a partir de isopropanol.

De esta manera se obtuvieron 10 g de hidrocloruro de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-N,N-dimetil-etanamina.
p.f. = 138°-140°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2.72 (s, 6 H), 3.28 (t, J = 5.10 Hz, 2 H), 3.85 (t, J = 5.10 Hz, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 7.17 (ddd, J = 7.97; 7.06; 0.66 Hz, 1 H), 7.21-7.35 (m, 5 H), 7.41 (ddd, J = 8.38; 6.98; 0.99 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.42 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.09 Hz, 1 H), 10.68 (bs, 1 H).

Preparación del compuesto 15

Hidrocloruro de 3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-N,N-dimetilpropán-1-amina

El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 14, aunque utilizando como reactivo 3-cloro-N,N-dimetilpropán-1-amina (0.08 moles) en lugar de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina.

El producto se purificó mediante cristalización doble a partir de isopropanol.
p.f. = 119°-121°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.86-2.02 (m, 2 H), 2.68 (s, 6 H), 2.99-3.09 (m, 2 H), 3.55 (t, J = 6.03 Hz, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 5.63 (s, 2 H), 7.16 (ddd, J = 7.97; 6.98; 0.74 Hz, 1 H), 7.20-7.34 (m, 5 H), 7.39 (ddd, J = 8.34; 7.02; 0.99 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.83 (dt, J = 8.13; 0.89 Hz, 1 H), 10.75 (bs, 1 H).

Preparación del compuesto 16

3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propán-1-ol

El producto se obtuvo utilizando el método indicado para la preparación de compuesto 13, aunque utilizando como reactivo 1,3-propanodiol (150 ml) en lugar de etilenglicol.

El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo.

RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1.85 (q, J = 5.83 Hz, 2 H), 2.75 (bs, 1 H), 3.71 (t, J = 7.74 Hz, 4 H), 4.91 (s, 2 H), 5.55 (s,

2 H), 7.0-7.4 (m, 8 H), 7.80 (d, J = 7.77 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 17

5 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropán-1-ol

10 A una suspensión de LiAlH₄ (4.48 g, 0.118 moles) en éter dietílico (100 ml) bajo agitación a temperatura ambiente se le añadió lentamente una solución de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoato de metilo, preparada según el método descrito en el documento nº EP 0 382 276 (20 g, 0.06 moles) en éter dietílico (200 ml) y THF (50 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se completó la reacción mediante la adición de NaOH 10 N (20 ml) y agua (40 ml). El solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo aceitoso se purificó mediante destilación a 0.01 mmHg a 190°C. El producto sólido obtenido de esta manera se cristalizó a partir de isopropanol.

15 De esta manera se obtuvieron 11 g de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropán-1-ol.
p.f. = 52°-53°C.

20 RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1.34 (s, 6 H), 2.50 (bs, 1 H), 3.51 (s, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.14 (ddd, J = 8.04; 6.21; 1.68 Hz, 1 H), 7.17-7.38 (m, 7 H), 7.78 (dt, J = 8.08; 1.00 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 18

Maleato de 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-iletoxi)metil]-1H-indazol

25 18a) 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxietoxi)metil]-1H-indazol

30 Se trataron 72 g (0.222 moles) de ácido 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metil-propanoico a temperatura ambiente con metóxido sódico al 30% en metanol (39 ml, 0.222 moles) durante 10 minutos y a continuación se eliminó el solvente mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en tolueno anhidro (750 ml). A la suspensión, bajo agitación a temperatura ambiente, se le añadió morfolina (77.6 ml, 0.888 moles) seguido de la adición lenta de una solución de cloruro de tionilo (19.3 ml, 0.266 moles) en tolueno (150 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas y la reacción a continuación se completó mediante la separación mediante filtración del sólido formado de esta manera. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo en bruto obtenido se purificó mediante cristalización a partir de isopropanol.

35 Se obtuvieron 14 g de 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxietoxi)metil]-1H-indazol.

RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.47 (s, 6 H), 3.1-4.0 (2bs, 8 H), 4.73 (s, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 7.0-7.9 (m, 9 H).

40 18b) Maleato de 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-iletoxi)metil]-1H-indazol

45 A una suspensión de LiAlH₄ (5.16 g; 0.136 moles) en éter dietílico (100 ml) bajo agitación a temperatura ambiente se le añadió una solución de 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxietoxi)metil]-1H-indazol (27 g; 0.068 moles) en THF (180 ml). A continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Tras el reflujo, la reacción se completó mediante la adición de NaOH 10 N (25 ml) y agua (50 ml). A continuación, se separó la fase orgánica y se extrajo con HCl 1 N (2x50 ml). Las fases ácidas agrupadas se llevaron a pH básico con NaOH 1 N y después se extrajeron con éter dietílico (3x150 ml). Las fases orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cristalización a partir de isopropanol, proporcionando 6 g de 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-iletoxi)metil]-1H-indazol.

50 A continuación, se disolvió 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-iletoxi)metil]-1H-indazol en etanol absoluto (50 ml) y se trató a temperatura ambiente con ácido maleico (1.75 g, 0.016 moles). El sólido obtenido se separó mediante filtración y se purificó mediante cristalización a partir de isopropanol.

55 De esta manera, se obtuvieron 5.4 g de maleato de 1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-morfolín-4-iletoxi)metil]-1H-indazol.
p.f. = 87°-88°C.

60 RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.38 (s, 6 H), 3.09 (bs, 8 H), 3.71 (bs, 4 H), 4.80 (s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 6.09 (s, 2 H), 7.09-7.44 (m, 7 H), 7.70 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.09 Hz, 1 H).

Ejemplo 1

Análisis de la expresión génica de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos.

65 Se evaluó la capacidad de los compuestos de inhibir la expresión de MCP-1 por células MonoMac6 estimuladas por lipopolisacárido (LPS). Las células se introdujeron en placas de 96 pocillos a una concentración de 50.000

células/pocillo. Los compuestos se sometieron a ensayo a la concentración soluble máxima proporcionada en la Tabla 1 (en el intervalo de 30 a 300 μM) y se incubaron durante 1 hora. A continuación, se estimularon las células con LPS (100 ng/ml) durante 4 horas.

5 El ARN total se extrajo del sedimento celular utilizando el minikit RNeasy (Qiagen), se transcribió inversamente con el kit de síntesis de reactivos de transcripción inversa TaqMan (Applied Biosystems) y el ADNc obtenido se utilizó para la reacción de PCR en tiempo real. La amplificación se obtuvo en placas de 96 pocillos utilizando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Applied Biosystems), mediante la aplicación del perfil de temperaturas siguiente: 50°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 45 ciclos de 95°C durante 15 segundos y 60°C durante 1 minuto. Para la amplificación, se utilizó un juego de cebadores y sondas específicos para MCP-1 humano (Applied Biosystems, RefSeq NM_002982.3). Se utilizó un juego de cebadores y sonda para la β -actina en pocillos separados como control interno de las muestras con fines de normalización. Una vez había tenido lugar la reacción, se analizaron los datos de fluorescencia utilizando el software SDS del ABI Prism 7000, mediante el cálculo del ciclo umbral (Ct) para cada muestra y posteriormente realizando una cuantificación relativa mediante el método de $\Delta\Delta\text{Ct}$.

Los resultados obtenidos, expresados como un porcentaje de inhibición, se compilan en la tabla 1, a continuación.

Tabla 1

nº	% de inhibición	[μM]
1*	30	150
10*	72	30
14	52	150
13	55	300
17	53	150
*: no forma parte de la presente invención		

Tal como muestran los resultados obtenidos y proporcionados en la tabla 1, los compuestos eran capaces de inhibir significativamente la expresión inducida por LPS de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción de los niveles de ARNm específico de entre 30% y 72%.

Ejemplo 2

Medición de la producción de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos.

30 Se evaluó la capacidad de los compuestos de inhibir la expresión de la proteína MCP-1 por células MonoMac6 estimuladas por lipopolisacárido (LPS). Las células se introdujeron en placas de 96 pocillos a una concentración de 50,000 células/pocillo. Los compuestos se sometieron a ensayo a la concentración soluble máxima proporcionada en la tabla 2 (en el intervalo de 30 a 300 μM) y se incubaron durante 1 hora. A continuación, se estimularon las células con LPS (100 ng/ml) durante 20 horas.

35 Se midió la cantidad de MCP-1 producida en los sobrenadantes, diluida convenientemente con tampón, mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) utilizando un kit comercial (ELISA MCP-1/JE, R&D Systems).

Los resultados obtenidos, expresados como un porcentaje de inhibición, se compilan en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2

nº	% de inhibición	[μM]
1*	54	150
4*	85	75
6*	54	30
8*	75	30
10*	81	30
11*	88	30
12*	76	30
13	78	300
14	64	150
15	44	75
17	82	150
18	85	75
*: no forma parte de la presente invención		

Tal como muestran los resultados obtenidos y proporcionados en la tabla 2, los compuestos eran capaces de

inhibir significativamente la expresión inducida por LPS de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción de los niveles de proteína producida de entre 44% y 88%.

Ejemplo 3

5

Análisis de la expresión génica de CX3CR1 en una estirpe de monocitos humanos.

Se evaluó la capacidad de los compuestos de inhibir la expresión de CX3CR1 por células MonoMac6 estimuladas por lipopolisacárido (LPS). Las células se introdujeron en placas de 96 pocillos a una concentración de 50,000 células/pocillo. Los compuestos se sometieron a ensayo a la concentración soluble máxima proporcionada en la tabla 3 (en el intervalo de 30 a 300 μM) y se incubaron durante 1 hora. A continuación, se estimularon las células con LPS (100 ng/ml) durante 20 horas.

El ARN total se extrajo del sedimento celular utilizando el minikit RNeasy (Qiagen), se transcribió inversamente con el kit de síntesis de reactivos de transcripción inversa TaqMan (Applied Biosystems) y el ADNc obtenido se utilizó para la reacción de PCR en tiempo real. La amplificación se obtuvo en placas de 96 pocillos utilizando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Applied Biosystems), mediante la aplicación del perfil de temperaturas siguiente: 50°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 45 ciclos de 95°C durante 15 segundos y 60°C durante 1 minuto. Para la amplificación, se utilizó un juego de cebadores y sondas específicos para CX3CR1 humano (Applied Biosystems, RefSeq NM_001337.3). Se utilizó un juego de cebadores y sonda para la β -actina en pocillos separados como control interno de las muestras con fines de normalización. Una vez había tenido lugar la reacción, se analizaron los datos de fluorescencia utilizando el software SDS del ABI Prism 7000, mediante el cálculo del ciclo umbral (Ct) para cada muestra y posteriormente realizando una cuantificación relativa mediante el método de $\Delta\Delta\text{Ct}$.

25

Los resultados obtenidos, expresados como un porcentaje de inhibición, se compilan en la tabla 3, a continuación.

Tabla 3

n°	% de inhibición	[μM]
1*	72	150
10*	89	30
13	90	300
14	96	150
17	88	150
*: no forma parte de la presente invención		

30

Tal como muestran los resultados obtenidos y proporcionados en la tabla 3, los compuestos eran capaces de inhibir significativamente la expresión inducida por LPS de CX3CR1 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción de los niveles de ARNm específico de entre 72% y 96%.

Ejemplo 4

35

Análisis de la expresión génica de p40 en una estirpe de monocitos humanos.

Se evaluó la capacidad de los compuestos de inhibir la expresión de p40 por células MonoMac6 estimuladas por lipopolisacárido (LPS). Las células se introdujeron en placas de 96 pocillos a una concentración de 50,000 células/pocillo. Los compuestos se sometieron a ensayo a la concentración soluble máxima proporcionada en la tabla 4 (en el intervalo de 30 a 300 μM) y se incubaron durante 1 hora. A continuación, se estimularon las células con LPS (100 ng/ml) durante 4 horas.

El ARN total se extrajo del sedimento celular utilizando el minikit RNeasy (Qiagen), se transcribió inversamente con el kit de síntesis de reactivos de transcripción inversa TaqMan (Applied Biosystems) y el ADNc obtenido se utilizó para la reacción de PCR en tiempo real. La amplificación se obtuvo en placas de 96 pocillos utilizando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Applied Biosystems), mediante la aplicación del perfil de temperaturas siguiente: 50°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 45 ciclos de 95°C durante 15 segundos y 60°C durante 1 minuto. Para la amplificación, se utilizó un juego de cebadores y sondas específicos para p40 humano (Applied Biosystems, RefSeq NM_002187.2). Se utilizó un juego de cebadores y sonda para la β -actina en pocillos separados como control interno de las muestras con fines de normalización. Una vez había tenido lugar la reacción, se analizaron los datos de fluorescencia utilizando el software SDS del ABI Prism 7000, mediante el cálculo del ciclo umbral (Ct) para cada muestra y posteriormente realizando una cuantificación relativa mediante el método de $\Delta\Delta\text{Ct}$.

55

Los resultados obtenidos, expresados como un porcentaje de inhibición, se compilan en la tabla 4, a continuación.

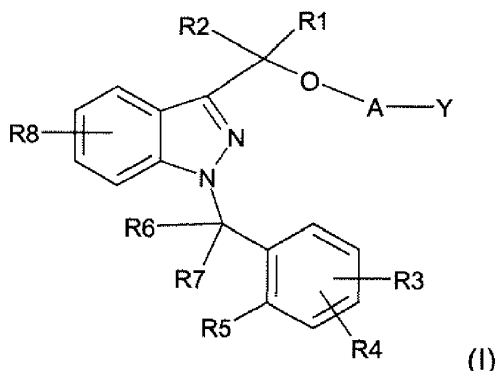
Tabla 4

n ^o	% de inhibición	[μ M]
1*	32	150
10*	65	30
17	37	150
18	39	75
*: no forma parte de la presente invención		

- 5 Tal como muestran los resultados obtenidos y proporcionados en la tabla 4, los compuestos eran capaces de inhibir significativamente la expresión inducida por LPS de p40 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción de los niveles de ARNm específico de entre 32% y 65%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

en el que:

10 A puede ser $-X_1-$ o $-X_1-O-X_2-$, en el que

X_1 y X_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo que presentan de 1 a 5 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que presentan de 1 a 3 átomos de carbono,

15 Y puede ser H, $-OH$, o $-N(R_{11})(R_{12})$, en el que

R_{11} puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono o R_{11} junto con R_{12} forma un heterociclo de 4 a 7 miembros,

20 R_{12} puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono o R_{12} junto con R_{11} forma un heterociclo de 4 a 7 miembros,

25 R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono,

30 R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, $-CN$, $-CONR'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, nitro y trifluorometilo; con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono,

35 R_5 puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, nitro y trifluorometilo, o R_5 junto con uno de entre R_6 y R_7 forma un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono; con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono,

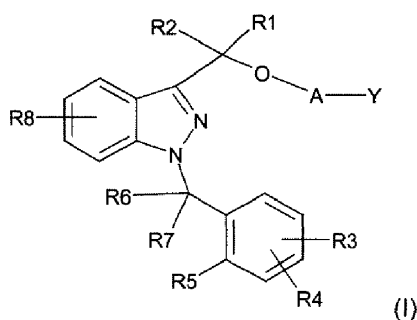
40 R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, o forman conjuntamente un grupo $C=O$, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , forma un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono.

45 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que X_1 y X_2 son, independientemente uno de otro, un grupo alquilo que presenta 1 a 4 átomos de carbono, sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo que presentan de 1 a 3 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que presentan 1 o 2 átomos de carbono.

3. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que X_1 se selecciona de entre el grupo que comprende un grupo CH_2 , un grupo CH_2CH_2 , un grupo $C(CH_3)_2$ y un grupo $C(CH_3)_2CH_2$ y X_2 se selecciona de entre el grupo que comprende un grupo CH_2 , un grupo CH_2CH_2 y un grupo $CH_2CH_2CH_2$.

50 4. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que el residuo A se selecciona de entre el grupo que comprende un grupo CH_2CH_2 , un grupo $CH_2CH_2CH_2$, un grupo $C(CH_3)_2CH_2$, un grupo $CH_2CH_2OCH_2$, un grupo $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ y un grupo $C(CH_3)_2CH_2OCH_2$ y un grupo $C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2$.

5. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_{11} y R_{12} , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono o forman conjuntamente un heterociclo de 5- o 6- miembros.
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono.
7. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta 1 o 2 átomos de carbono, un átomo de Br, Cl o F, el grupo OH, el grupo nitro, el grupo trifluorometilo o el grupo $N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$; $-CN$, $-CONR'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono.
- 10
- 15 8. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_5 se selecciona de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta 1 o 2 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo OH, o R_5 , junto con uno de entre R_6 y R_7 , forma un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono.
- 20 9. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, se seleccionan de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, o juntos forman un grupo $C=O$, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , forma un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono.
- 25 10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada por que dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición con ácidos o bases orgánicos o minerales fisiológicamente aceptables.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada por que dichos ácidos fisiológicamente aceptables se seleccionan de entre el grupo que comprende ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.
- 35
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada por que dichas bases fisiológicamente aceptables se seleccionan de entre el grupo que comprende hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxietil)piperidina, N-(2-hidroxietil)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.
- 40
- 45 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada por que dicho éster farmacéuticamente aceptable se forma con ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables seleccionados de entre el grupo que comprende ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.
- 50
15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizada por que dicha composición contiene un estereoisómero o un enantiómero del compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos.
- 55
16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, caracterizada por que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que comprende deslizantes, aglutinantes, disgregantes, rellenos, diluyentes, aromatizantes, colorantes, fluidificantes, lubricantes, agentes conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.
- 60
17. Utilización de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 A puede ser $-X_1-$ o $-X_1-O-X_2-$, en el que

X_1 y X_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo que presentan de 1 a 5 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que presentan de 1 a 3 átomos de carbono,

10

Y puede ser H, $-OH$, o $-N(R_{11})(R_{12})$, en el que:

R_{11} puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono o R_{11} junto con R_{12} forma un heterociclo de 4 a 7 miembros,

15

R_{12} puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono o R_{12} junto con R_{11} forma un heterociclo de 4 a 7 miembros,

20

R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono,

25

R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, $-CN$, $-CONR'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, nitro y trifluorometilo; con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono,

30

R_5 puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, nitro y trifluorometilo; o R_5 junto con uno de entre R_6 y R_7 forma un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono; con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono,

35

R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, o forman conjuntamente un grupo $C=O$, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , forma un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono,

40

para la preparación de una composición farmacéutica para tratar enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40, en la que dichas enfermedades basadas en la expresión de MCP-1 y CX3CR1 se seleccionan de entre el grupo que comprende enfermedades articulares, enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y cáncer y dichas enfermedades basadas en la expresión de p40 se seleccionan de entre el grupo que comprende enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias degenerativas crónicas y cáncer.

45

18. Utilización según la reivindicación 17, caracterizada por que dichas enfermedades basadas en la expresión de MCP-1 se seleccionan de entre el grupo que comprende artritis reumatoide, artritis inducida por infecciones víricas, artritis psoriásica, artrosis, nefritis lúpica, nefropatía diabética, glomerulonefritis, poliquistosis renal, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH, dermatitis atópica, psoriasis, vasculitis, restenosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina, enfermedades coronarias agudas, adenomas, carcinomas y metástasis y enfermedades metabólicas.

50

19. Utilización según la reivindicación 17, caracterizada por que dichas enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 se seleccionan de entre el grupo que comprende artritis reumatoide, nefritis lúpica, nefropatía diabética, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, trastornos coronarios, restenosis, aterosclerosis, infarto de miocardio y angina.

55

20. Utilización según la reivindicación 17, caracterizada por que dichas enfermedades basadas en la expresión de p40 se seleccionan de entre el grupo que comprende artritis reumatoide, psoriasis, glomerulonefritis, diabetes, lupus eritematoso, diabetes, enfermedad de Crohn y tumores.