



OK
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS REACIONES

06-118763
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVOS DERIVADOS DE INDAZOL E INDOLONA Y SU USO COMO
PRODUCTOS FARMACEUTICOS

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Noviembre de 2006

P2006/000255

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118763-00000-0000
Fec: 2006-11-23 17:28:05 Dep. 2020 NUECREACIONE:
Tra. 11 PATENTEYI
Evo: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 208

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001513

Fecha Mayo 17, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/116027

Fecha Diciembre 8, 2005

6

Título (54) NUEVOS DERIVADOS DE INDAZOL E INDOLONA Y SU USO COMO
PRODUCTOS FARMACEUTICOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI	☒	GB	Mayo 26, 2004	0411810.5
	☐	GB	Julio 9, 2004	0415455.5

9

Comprobante de pago No. 06-89.392

Fecha Noviembre 21, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**

☒

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copla de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

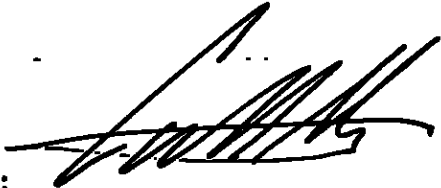
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB 2005/001513**1. CHARLOTTE MOIRA NORFOR ALLERTON**

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad: Británica

2. DAVID HEPWORTH

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad: Británica

3 DUNCAN CHARLES MULLER

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118763-00000-0000
Fec: 2008-11-23 17:28:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 208

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,392
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISMEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198878	20/11/2006	6,226,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de mayo de 2003

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-35 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

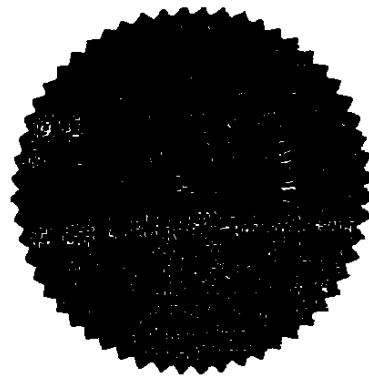
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA New York
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

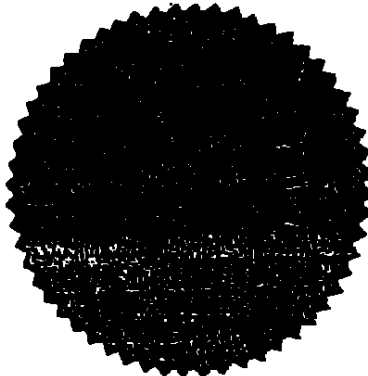
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONORABLE AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G210434

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **NUEVOS DERIVADOS DE INDAZOL E INDOLONA Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por - el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,
PFIZER LTD.

(Fdo). HEITH S. RUDDOCK

Sándwich, Kent, England, 30 de marzo de 2005 — HEITH S. RUDDOCK, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO EUROPEO DE PATENTES

Presentado ante mí por Servicios Consulares Blair
en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire el 22 de septiembre de 2006.

Stephen Finn
Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del. Norte Este es documento público
2. Ha sido firmado por Stephen David Finn
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público Certificado
5. En Londres
6. El 25 de septiembre de 2006
7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.
8. Número H148477
9. Sello/Estampilla
(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
10. Firma
(Fdo) R. Bawden
Por el secretario de Estado
Mancomunidad)

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER LIMITED., sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER LIMITED, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **NUEVOS DERIVADOS DE INDAZOL E INDOLONA Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

(Fdo) Charlotte Moira Norfor Allerton

Sandwich Kent, England 30 de marzo 2005 – Charlotte Moira Norfor Allerton

Sandwich Kent, England – David Hepworth

(Fdo) Duncan Charles Miller

Sandwich Kent, England 30 de marzo 2005 – Duncan Charles Miller

Presentado ante mí por Servicios Consulares Blair
en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire el 22 de septiembre de 2006.

Stephen Finn

Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del. Norte Este es documento público
2. Ha sido firmado por Stephen David Finn
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público Certificado
5. En Londres
6. El 25 de septiembre de 2006
7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.
8. Número H148376
9. Sello/Estampilla
(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad)
10. Firma
(Fdo) R. Bawden
Por el secretario de Estado

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER LIMITED., sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER LIMITED, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **NUEVOS DERIVADOS DE INDAZOL E INDOLONA Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

Sandwich Kent, England – Charlotte Moira Norfor Allerton

(Fdo) David Hepworth

Sandwich Kent, England 25 de marzo 2005 – David Hepworth

Sandwich Kent, England – Duncan Charles Miller

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

NEW INDAZOLE AND INDOLONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

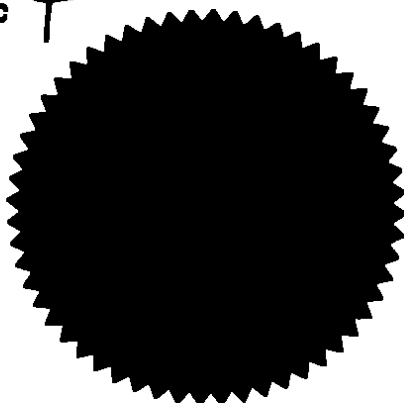
PFIZER LIMITED



Sandwich, Kent, England 30 March 2005 - KEITH S. RUDDOCK, SENIOR DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 2nd day of September 2006

Stephen Finn
Notary Public



5625

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Stephen David Flan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **25 September 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H148477**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NEW INDAZOLE AND INDOLONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

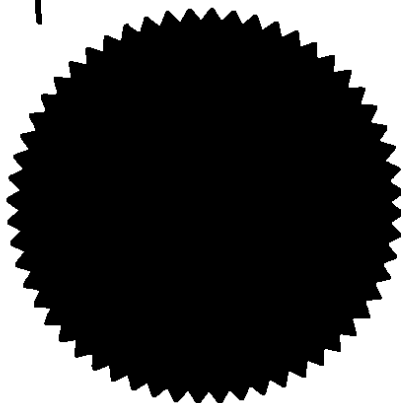
Charlotte Moira Norfor AELERTON
Sandwich, Kent, England 30 March 2005 - Charlotte Moira Norfor AELERTON

March 2005 - David HEPWORTH
Groton, Connecticut, USA

Duncan Charles MILLER
Sandwich, Kent, England 30 March 2005 - Duncan Charles MILLER

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 22nd day of September 2006

Stephen Finn
Notary Public



16

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Stephen David Finn**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le **25 September 2006**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H148476**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bowden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NEW INDAZOLE AND INDOLONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Sandwich, Kent, England March 2005 - Charlotte Moira Norfor ALLERTON

Groton, Connecticut, USA 25 March 2005 - David HEPWORTH

Sandwich, Kent, England March 2005 - Duncan Charles MILLER

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/116027 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04
(21) International Application Number: PCT/IB2005/001513
(22) International Filing Date: 17 May 2005 (17.05.2005)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
0411810.5 26 May 2004 (26.05.2004) GB
0415455.5 9 July 2004 (09.07.2004) GB
(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER, INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALLERTON,
Charlotte, Molra, Norfor [GB/GB]; Pfizer Global Re-
search and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB). HEPWORTH, David [GB/GB];
Pfizer Global Research & Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). MILLER, Duncan,
Charles [GB/GB]; Pfizer Global Research & Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ
(GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

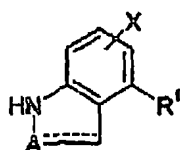
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
13 April 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDAZOLE AND INDOLONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides for compounds of formula (I), which are a class of dopamine agonists, more particularly a class of agonists that are selective for D3 over D2. These compounds are useful for the treatment and/or prevention of sexual dysfunction, for example female sexual dysfunction (PSD), in particular female sexual arousal disorder (FSAD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex), female orgasmic disorder (FOD; inability to achieve orgasm); and male sexual dysfunction, in particular male erectile dysfunction (MED). Male sexual dysfunction as referred to herein is meant to include ejaculatory disorders such as premature ejacu-
lation, anorgasmia (inability to achieve orgasm) or desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex). These compounds are also useful in treating neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disorders.

WO 2005/116027 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal application No
PC 17 A B2005/001513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/04 C07D401/04 A61K31/416 A61K31/404

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2004/052372 A (PFIZER LIMITED; ALLERTON, CHARLOTTE, MORIA, NORFOR; BAXTER, ANDREW, DO) 24 June 2004 (2004-06-24) claims 1-15	1-15
Y	WO 03/051370 A (PFIZER LIMITED; VAN DER GRAAF, PIETER, HADEWIJN; WAYMAN, CHRISTOPHER,) 26 June 2003 (2003-06-26) claims 1-22	1-15
Y	WO 93/23035 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 25 November 1993 (1993-11-25) claims 1-7	1-15
A	WO 98/35942 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 20 August 1998 (1998-08-20) claims 1-10	1-15
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2006

Date of mailing of the international search report

06/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

20 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal application No
PC 1, 1B2005/001513

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BETTINETTI L ET AL: "Interactive SAR studies: rational discovery of super-potent and highly selective dopamine D3 receptor antagonists and partial agonists" 6 September 2002 (2002-09-06), JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, PAGE(S) 4594-4597 , XP002256409 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national application No
PC 1, B2005/001513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004052372 A	24-06-2004	AU 2003302878 A1 CA 2508262 A1 EP 1572214 A1 HR 20050523 A2 NL 1024983 C2 NL 1024983 A1	30-06-2004 24-06-2004 14-09-2005 31-08-2005 01-02-2005 11-06-2004
WO 03051370 A	26-06-2003	AU 2002352372 A1 BR 0215064 A CA 2470624 A1 CN 1617727 A EP 1463508 A1 JP 2005516014 T ZA 200403906 A	30-06-2003 13-10-2004 26-06-2003 18-05-2005 06-10-2004 02-06-2005 22-06-2005
WO 9323035 A	25-11-1993	AU 4312593 A EP 0641202 A1 JP 7506823 T	13-12-1993 08-03-1995 27-07-1995
WO 9835942 A	20-08-1998	AU 6246198 A AU 6273398 A BR 9807397 A CA 2278746 A1 CN 1248246 A EP 0960101 A1 JP 2001512458 T WO 9835943 A1 ZA 9801307 A	08-09-1998 08-09-1998 14-03-2000 20-08-1998 22-03-2000 01-12-1999 21-08-2001 20-08-1998 17-08-1999

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Kent
Sandwich CT13 9NJ
ROYAUME-UNI

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

14 DEC 2005

Date of mailing (day/month/year)
08 December 2005 (08.12.2005)

Applicant's or agent's file reference
PC32256A

IMPORTANT NOTICE

International application No
PCT/IB2005/001513

International filing date (day/month/year)
17 May 2005 (17.05.2005)

Priority date (day/month/year)
26 May 2004 (26.05.2004)

Applicant
PFIZER LIMITED et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 08 December 2005 (08.12.2005) under No. WO 2005/116027
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Idhir Britel

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 70 60

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/116027 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001513

(22) International Filing Date: 17 May 2005 (17.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0411810.5 26 May 2004 (26.05.2004) GB
0415455.5 9 July 2004 (09.07.2004) GB

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER, INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALLERTON, Char-
lotte, Moira, Norfolk [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). HEPWORTH, David [GB/GB]; Pfizer Global Re-
search & Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB). MILLER, Duncan, Charles [GB/GB];
Pfizer Global Research & Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ
(GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

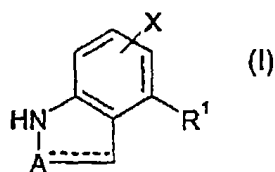
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW INDAZOLE AND INDOLONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



(57) Abstract: The present invention provides for compounds of formula (I), which are a class of dopamine agonists, more particularly a class of agonists that are selective for D3 over D2. These compounds are useful for the treatment and/or prevention of sexual dysfunction, for example female sexual dysfunction (FSD), in particular female sexual arousal disorder (FSAD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex), female orgasmic disorder (FOD; inability to achieve orgasm); and male sexual dysfunction, in particular male erectile dysfunction (MED). Male sexual dysfunction as referred to herein is meant to include ejac-

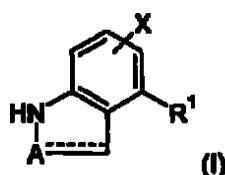
ulatory disorders such as premature ejaculation, anorgasmia (inability to achieve orgasm) or desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex). These compounds are also useful in treating neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disorders.

42
24

New Indazole and Indolone Derivatives and their use as Pharmaceuticals

The present invention relates to a class of dopamine agonists, more particularly a class of agonists that are selective for D3 over D2. These compounds are useful for the treatment and/or prevention of sexual dysfunction, for example female sexual dysfunction (FSD), in particular female sexual arousal disorder (FSAD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex), female orgasmic disorder (FOD; inability to achieve orgasm); and male sexual dysfunction, in particular male erectile dysfunction (MED). Male sexual dysfunction as referred to herein is meant to include ejaculatory disorders such as premature ejaculation, anorgasmia (inability to achieve orgasm) or desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex). These compounds are also useful in treating neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disorders.

The present invention provides for compounds of formula (I),



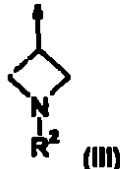
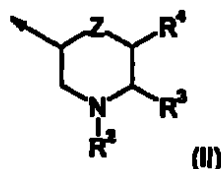
wherein:

A is selected from N or C=O

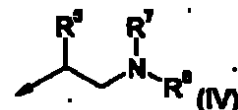
X is selected from H, methyl, ethyl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, halo, SCH₃, CN or CF₃

----- (the dashed bond in formula (I)) represents a single bond when A is N, and is absent when A is C=O

R¹ is selected from:



and



wherein:

Z represents O or CH₂;

R² represents H or (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted by (C₁-C₆)alkyl, OR⁸, phenyl, or heteroaryl;

R³ represents H or (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted by OR⁸;

R⁴ represents H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ represents H, methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy;

R⁶ represents (C₁-C₆)alkyl;

R⁷ represents H or (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from OR⁸, phenyl or substituted phenyl;

R⁸ represents H, (C₁-C₆)alkyl, phenyl, or (CH₂)phenyl;

wherein heteroaryl means a 5 to 7 membered aromatic ring, containing from 1 to 4 heteroatoms, said heteroatoms each independently selected from O, S and N; said heteroaryl may be optionally substituted with 1 or more substituents selected from (C₁-C₆)alkyl, halo and OR⁸, each substituent may be the same or different; and

wherein substituted phenyl means phenyl substituted with 1 or more substituents selected from (C₁-C₆)alkyl, halo and OR⁸, each substituent may be the same or different;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs and prodrugs thereof, with the proviso that

Z is O when A is C=O; and

when A is C=O, X is H and R¹ is (IV), then R⁵ cannot be H.

Unless otherwise indicated, (C₁-C₆)alkyl may be straight chain or branched.

Suitable heteroaryl groups include pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and pyrazinyl.

Unless otherwise indicated, the term halo means fluoro, chloro, bromo or iodo.

Unless otherwise indicated, the term substituted means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternatives groups, the selected groups may be the same or different.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include the acid addition salts thereof.

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the formula (I) and the desired acid. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate,

camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pantoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula I may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula I with the desired acid;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula I or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid; or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula I to another by reaction with an appropriate acid or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition').

The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more

IS
27

4

pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the formula (I) include the hydrates thereof.

5

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

10

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

15

Hereinafter all references to compounds of formula I include references to the salts and solvates thereof.

20

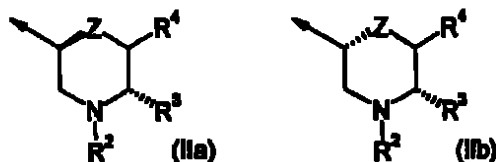
The compounds of the invention include compounds of formula I as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula I.

25

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *D*-tartarate or *D*-arginine.

30

A compound of the formula (I) contains one or more asymmetric carbon atoms and therefore exists in two or more stereoisomeric forms. Furthermore, the skilled person will understand that moiety (II) encompasses all stereoisomeric and diastereoisomeric forms, in particular:



35

Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of the formula (I) may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the

diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{34}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

The following embodiments of the invention are particularly favoured:

Preferably X is selected from H, methyl, OH, OCH_3 , F, Cl, CN or CF_3
More preferably X is selected from H, OH, F, or CN
Most preferably X is H

Preferably heteroaryl is selected from pyridinyl, pyrrolidinyl, pyridazinyl and pyrazinyl; each optionally substituted with 1 or more substituents selected from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, halo and OR^8 , each substituent may be the same or different.

More preferably heteroaryl is selected from pyridinyl and pyrimidinyl; each optionally substituted with 1 or more substituents selected from (C₁-C₆)alkyl, halo and OR^d, each substituent may be the same or different.

- 5 Most preferably heteroaryl is selected from pyridinyl and pyrimidinyl; each optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from methyl, fluoro, chloro and methoxy, each substituent may be the same or different.

When R¹ is represented by moiety (II):

10

Moieties (IIa) and (IIb) are preferred.

Moiety (IIa) is particularly preferred.

Preferably Z represents O.

15

Preferably R² represents (C₁-C₆)alkyl.

More preferably R² represents methyl, ethyl or propyl.

Most preferably R² represents n-propyl.

20

Preferably R³ represents H or (C₁-C₆)alkyl.

More preferably R³ represents H, methyl, ethyl or propyl.

Most preferably R³ represents H, methyl or ethyl.

Preferably R⁴ represents H or (C₁-C₆)alkyl.

25

More preferably R⁴ represents H, methyl or ethyl.

Most preferably R⁴ represents H.

When R¹ is represented by moiety (III):

30

Preferably A is N.

Preferably R² represents (C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by phenyl or heteroaryl.

More preferably R² represents ethyl, propyl or butyl, each optionally substituted by phenyl.

Most preferably R² represents ethyl or propyl, each optionally substituted by phenyl.

35

When R¹ is represented by moiety (IV):

Preferably A is N.

40

Preferably R⁵ is selected from H, methyl and methoxy.

More preferably R⁵ is selected from H and methoxy.

28
30

7

Most preferably R^6 is H.

Preferably R^6 is selected from (C_1-C_4) alkyl.

More preferably R^6 is selected from methyl, ethyl and n-propyl.

5 Most preferably R^6 is n-propyl.

Preferably R^7 is selected from H and (C_1-C_3) alkyl; wherein said (C_1-C_3) alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 OR^8 or phenyl groups.

More preferably R^7 is selected from H and methyl.

10 Most preferably R^7 is H.

Preferably R^1 is selected from moieties (II) and (IV)

More preferably R^1 is selected from moieties (IIa), (IIb), and (IV)

Most preferably R^1 is selected from moieties (IIa) and (IV).

15

Preferably R^8 represents H, (C_1-C_4) alkyl, phenyl, or (CH_2) phenyl

More preferably R^8 represents H, methyl, or (CH_2) phenyl

Most preferably R^8 represents H or (CH_2) phenyl

20 Particularly preferred are compounds (and salts thereof) of the present invention exemplified herein; more preferred are:

4-[(2*R*,5*S*)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]-1*H*-indazole (Example 1)

4-[1-(2-ethyl)azetidin-3-yl]-1*H*-indazole (Example 7)

25 4-[1-(3-phenylpropyl)azetidin-3-yl]-1*H*-indazole (Example 10)

4-[1-propylazetidin-3-yl]-1*H*-indazole (Example 13)

4-[(2*R*)-4-propylmorpholin-2-yl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (Example 14)

4-[(2*R*,5*S*)-5-methyl-4-propyl-morpholin-2-yl]-1,3-dihydro-indol-2-one (Example 17)

N-[2-(1*H*-indazol-4-yl)ethyl]-*N*-propylamine (Example 18)

30 4-[(2*R*,5*S*)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-yl]-1*H*-indazole and

4-[(2*S*,5*S*)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-yl]-1*H*-indazole (Examples 19 and 20)

Compounds of the invention may be prepared, in known manner, in a variety of ways. The routes below illustrate methods of synthesizing compounds of formula (I).

35

Throughout the transformations of the following schemes, any suitable nitrogen protecting groups may be used (as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3rd Edition T. W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). A common nitrogen protecting group (PG) suitable for use herein is *tert*-butoxy carbonyl, which is readily removed by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrogen chloride in an organic solvent such as dichloromethane. A particularly suitable nitrogen protecting group

40

for use with the indazoles herein described is triphenylmethyl (trityl), which is readily removed by treatment

with an acid such as trifluoroacetic acid, sulfuric acid or hydrogen chloride in an organic solvent such as dichloromethane. A particularly suitable nitrogen protecting group for use with the indoles herein described is triisopropylsilyl (TIPS), which is readily removed by treatment with an acid such as sulfuric acid in an organic solvent such as dichloromethane.

5

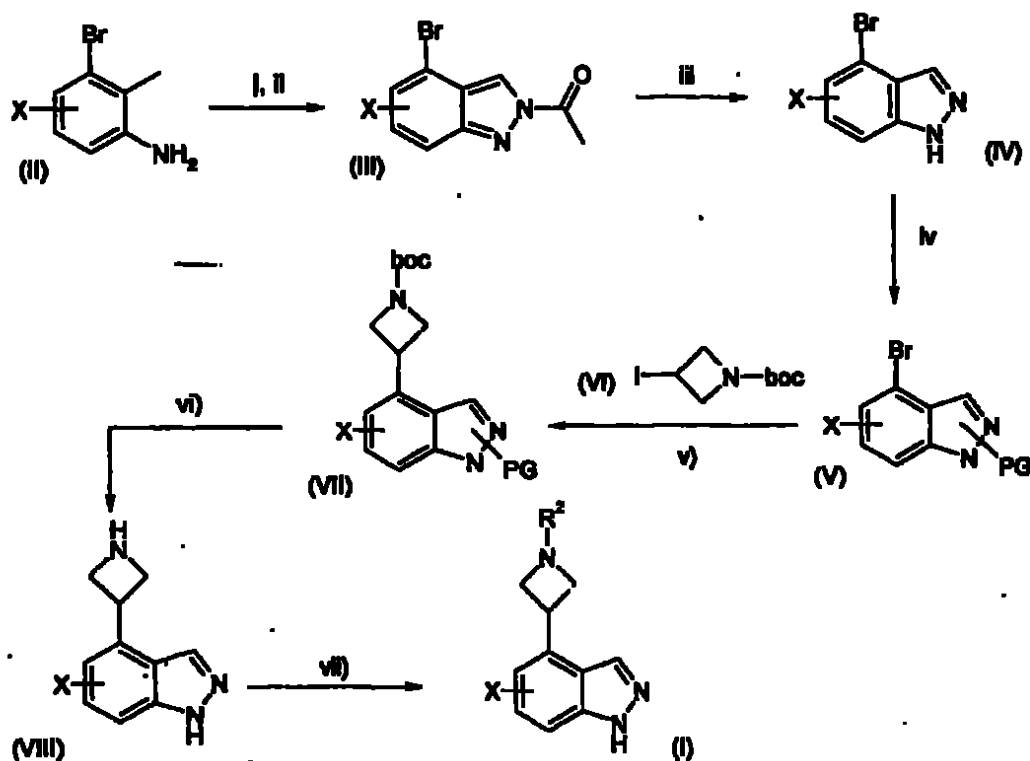
The skilled man will appreciate that, in addition to protecting nitrogen groups, as discussed hereinbefore, at various times during the synthesis of the compounds of formula I, it may be necessary to protect further groups, such as for example, hydroxy groups with a suitable protecting group, then remove the protecting group. Methods for deprotection of any particular group will depend on the protecting group. For examples

10

of protection/deprotection methodology see "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene and PGM Wutz. For example, where a hydroxy group is protected as a methyl ether, deprotection conditions comprise refluxing in 48% aqueous HBr for 1-24 hours, or by stirring with borane tribromide in dichloromethane for 1-24 hours. Alternatively where a hydroxy group is protected as a benzyl ether, deprotection conditions comprise hydrogenation with a palladium catalyst under a hydrogen atmosphere.

15

Compounds of formula (I) wherein R^2 and X are as defined above and, A and R^1 are as described herein, may be prepared according to reaction scheme 1.



Scheme 1

20

Compounds of formula (III) may be prepared by reacting compounds of formula (II) with i) Ac_2O in the presence of KOAc, followed by treatment with ii) isoamyl nitrite. Typical conditions comprise 1 equivalent of the aniline (II) with 3 equivalents of Ac_2O and 1-1.5 equivalents of KOAc using toluene as solvent at 80°C for 30 minutes, followed by treatment with isoamyl nitrite (1.5 equivalents). Compounds of formula (II) are

25

commercially available.

30
32

Compounds of formula (IV) may be prepared by reacting compounds of formula (III) with iii) a suitable acid. Typical conditions comprise 1 equivalent of the acylindazole (III) as a solution in 5M aqueous HCl being treated with excess concentrated hydrochloric acid at a temperature of 50°C for 15 minutes followed
5 by stirring at 60°C for 15 minutes.

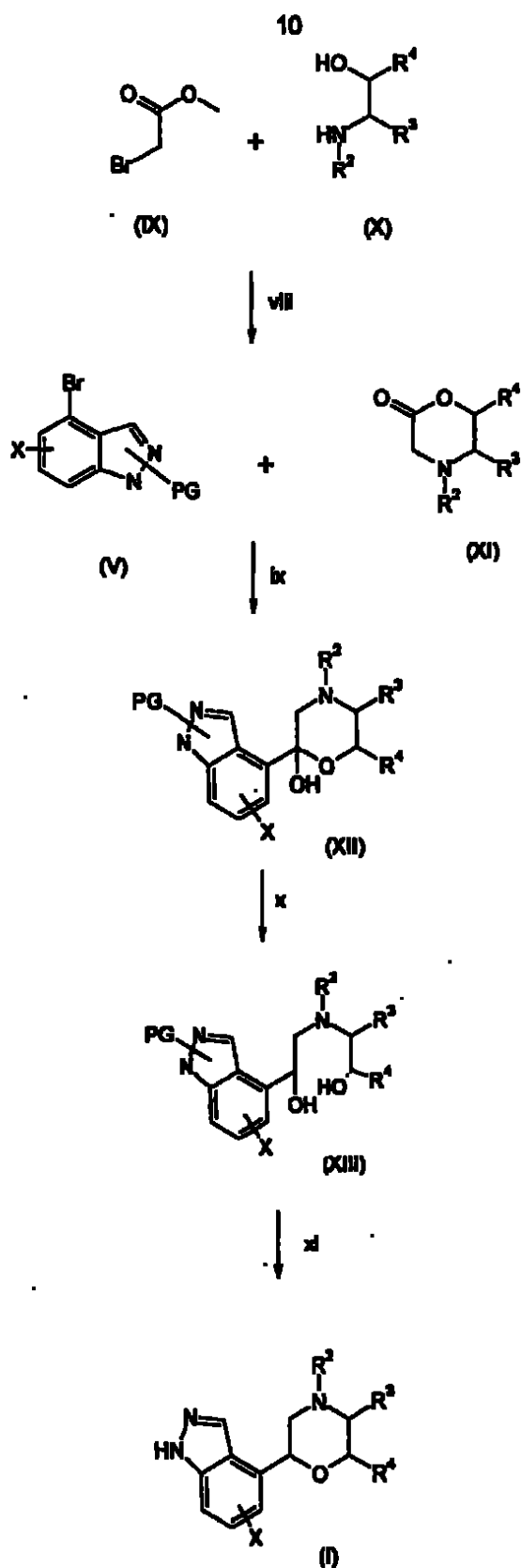
Compounds of formula (V), wherein, for example, PG is trityl, may be prepared by reacting compounds of the formula (IV) with iv) chlorotriphenylmethane or bromotriphenylmethane in the presence of a base. Typical conditions comprise 1 equivalent of the indazole (IV) with 1 equivalent of chlorotriphenylmethane
10 and 1-3 equivalents of triethylamine using dichloromethane as solvent at room temperature for 18 hours.

Compounds of formula (VII) may be prepared by reacting compounds of the formula (VI) with v) Zn/Cu couple with sonication, followed by addition of compounds of the formula (V) and a suitable palladium catalyst and ligand, and heating to 70°C for 18 hours. Typical conditions comprise 1 equivalent of the
15 azetidine (VI) with 40 wt% Zn/Cu couple in DMF with sonication at room temperature for 4 hours, followed by addition of 1.05 equivalents of the indazole (V), 0.05 equivalents of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 0.1 equivalents of tri-*o*-furylphosphine and heating to 70 °C for 18 hours. Compounds of the formula (VI) may be prepared as described in *Synlett*, 4, 1998, 379.

Compounds of formula (VIII) may be prepared by reacting compounds of the formula (VII) with vi) a suitable acid, such as HCl or TFA in a suitable solvent such as dichloromethane or diethyl ether at room temperature or above, preferably in the presence of a cation scavenger such as Et₃SiH. Typical conditions
20 comprise 1 equivalent of the indazoleazetidine (VII) with excess trifluoroacetic acid and 1.5 equivalents of Et₃SiH in CH₂Cl₂ at room temperature for 90 minutes.

Compounds of formula (I) may be prepared by reacting compounds of formula (VIII) with vii) 1-5 equivalents of the required aldehyde in a suitable solvent at room temperature in the presence of 1-5 equivalents of a suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran with the optional
30 addition of acetic acid. Typical conditions comprise 1 equivalent of the indazoleazetidine (VIII) with 3.1 equivalents of the aldehyde and 3.1 equivalents of sodium triacetoxyborohydride in dichloromethane at room temperature for 18 hours.

Compounds of formula (I) wherein X, R², R³ and R⁴ are as defined above and A, R¹ and Z are as
35 described herein, may be prepared according to reaction scheme 2.

31
33

Scheme 2

Compounds of formula (XI) may be prepared by reacting compounds of formula (IX) with viii) amino
 10 alcohols of formula (X) in the presence of a base such as triethylamine or 4-methylmorpholine. Typical

32
34

11

conditions comprise 1 equivalent of the aminoalcohol (X) with 1-3 equivalents of triethylamine and 1 equivalent of a compound of formula (IX) using toluene as solvent at room temperature or above. Compounds of formula (IX) are commercially available.

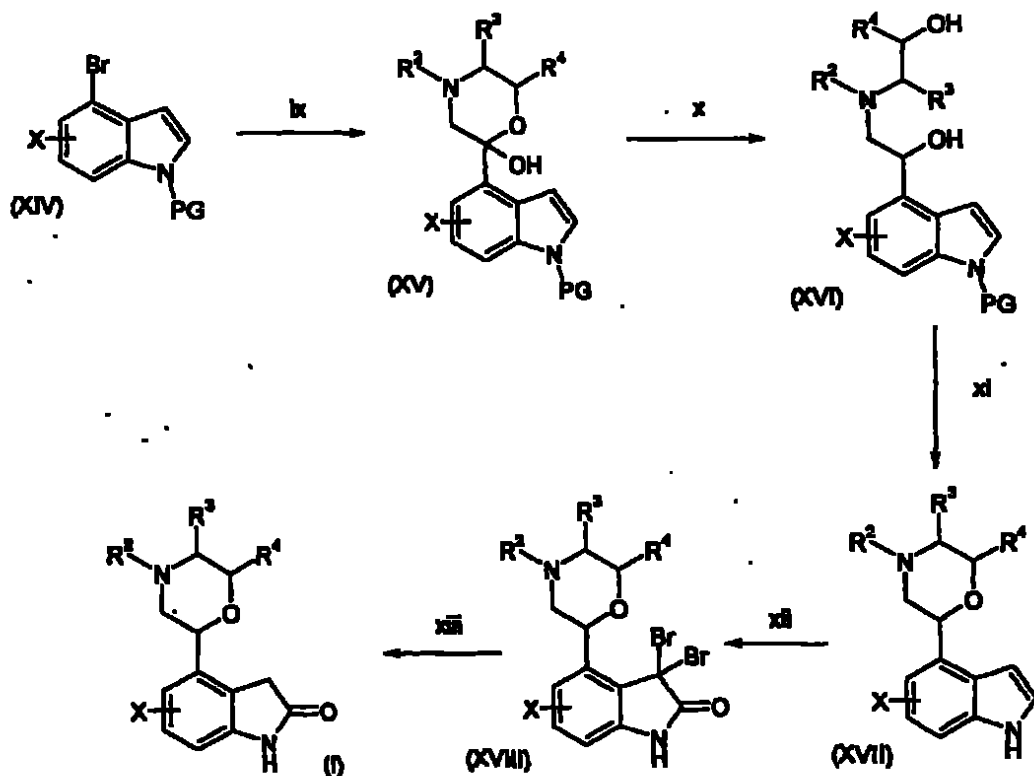
- 5 Compounds of formula (XII) may be prepared by reacting a compound of formula (XI) with ix) an organometallic reagent formed from the bromide (or similar iodide) of formula (V). Suitable organometallic reagents include Grignard (organomagnesium) or organolithium reagents, which may be prepared from the bromide by halogen metal exchange. Typical conditions comprise addition of *t*-butyllithium (1.7M in pentane) to the bromide (V) in an anhydrous ethereal solvent such as tetrahydrofuran at a temperature below -70°C (to perform the halogen metal exchange reaction), followed by addition of the morpholinone (XI).

- 10 Morpholinol (XII) may be reduced to diol (XIII) by x) reaction with a hydride reducing agent, such as sodium borohydride in an alcohol solvent such as methanol. Typical conditions comprise addition of 4 equivalents of the reducing agent to the morpholinol (XII) in aqueous ethanol at room temperature.

Compounds of formula (I) may be prepared from the diol (XIII) by xi), deprotection and cyclisation in the presence of a suitable acid. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (XIII) and excess concentrated H_2SO_4 in dichloromethane at room temperature or above.

20

Compounds of formula (I) wherein X, R^2 , R^3 and R^4 are as defined above and A, Z and R^1 are as described herein, may be prepared according to reaction scheme 3.



Scheme 3

33
35

12

Compounds of formula (XIV), wherein, for example, PG is TIPS, may be prepared from 4-bromoindole by reaction with a trisopropylsilyl halide in the presence of a suitable base. Typical conditions comprise addition of the base to 4-bromoindole in THF as solvent, at reduced temperature, followed by addition of trisopropylsilyl chloride and then heating to reflux. 4-bromoindole is commercially available.

5

Compounds of formula (XV) may be prepared by reacting a compound of formula (XI) with ix) an organometallic reagent formed from the bromide of formula (XIV). Suitable organometallic reagents include Grignard (organomagnesium) or organolithium reagents, which may be prepared from the bromide by halogen metal exchange. Typical conditions comprise addition of *t*-butyllithium (1.7M in pentane) to the bromide (XIV) in an anhydrous ethereal solvent such as tetrahydrofuran at a temperature below -70°C (to perform the halogen metal exchange reaction), followed by addition of the morpholinone (XI).

10

Compounds of formula (XVI) may be prepared by reduction of morpholinol (XV) by x) reaction with a hydride reducing agent, such as sodium borohydride in an alcohol solvent such as methanol. Typical conditions comprise addition of 4 equivalents of the reducing agent to the morpholinol (XV) in aqueous ethanol at room temperature.

15

Indoles of formula (XVII) may be prepared from the diol (XVI) by xi) deprotection and cyclisation in the presence of a suitable acid. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (XVI) and excess concentrated H_2SO_4 in dichloromethane at room temperature or above.

20

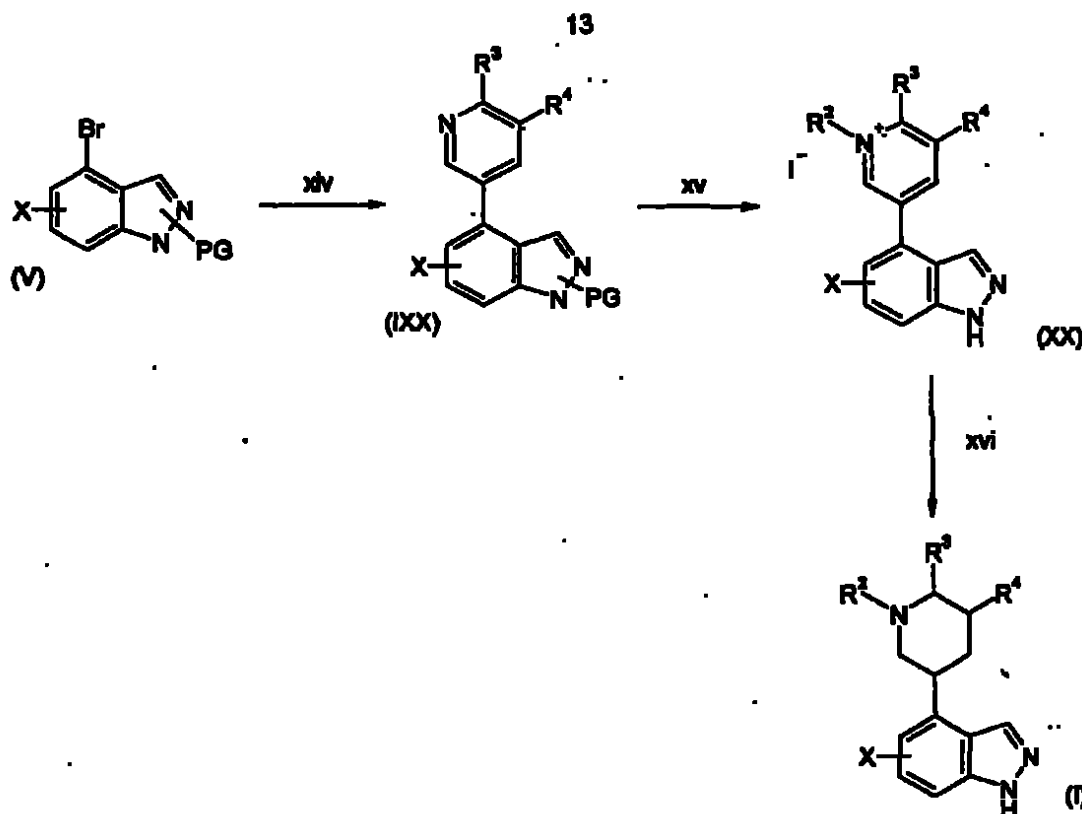
Compounds of formula (XVIII) may be prepared from indoles of formula (XVII) by xii) addition of pyridinium tribromide in a suitable solvent. Typical conditions comprise adding 3 equivalents of pyridinium tribromide to the indole of formula (XVII) in *t*-butanol at room temperature.

25

Compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (XVIII) by xiii) addition of zinc dust in a suitable solvent. Typical conditions comprise adding 10 equivalents of zinc dust to the compound of formula (XVIII) in glacial acetic acid at room temperature.

30

Compounds of formula (I) wherein X, R^2 , R^3 and R^4 are as defined above and A, Z and R^1 are as described herein, may be prepared according to reaction scheme 4.

34
36

Scheme 4

Compounds of formula (IXX) may be prepared from compounds of formula (V) by xiv) reaction with 3-pyridyl boranes (or similar boronic acid) in the presence of a suitable base and suitable palladium catalyst.

- 5 Typical conditions comprise addition of the 3-pyridyl borane to a compound of formula (V) in toluene/ethanol as solvent, in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and sodium carbonate, followed by heating to reflux. Examples of 3-pyridyl boranes (or similar boronic acids) are commercially available.

- 10 Compounds of formula (XX) may be prepared from compounds of formula (IXX) by xv) addition of an alkyl iodide. Typical conditions comprise addition of the alkyl iodide to a compound of formula (IXX), in a suitable solvent such as acetonitrile and then heating to reflux.

Compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (XX) by xvi) hydrogenation.

- 15 Typical conditions comprise hydrogenation of a compound of formula (XX), at elevated pressure, in a suitable solvent such as ethanol, in the presence of a suitable catalyst such as PtO_2 .

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials using in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as

- 20 well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the Examples and Preparations hereto.

The compounds of the present invention have utility as selective D3 agonists in the treatment of disease states. There are a number of compounds with activity as both D2 and D3 agonists; however the use of

such compounds is associated with a large number of side effects including nausea, emesis, syncope, hypotension and bradycardia, some of which are a cause for serious concern.

It was previously held that the efficacy of the prior art compounds stemmed from their ability to agonise D2; however D2 agonism is implicated as a cause of the side effects detailed above.

The present invention provides a class of selective D3 agonists. Serendipitously, these have been found to be efficacious, whilst reducing the side effects associated with unselective prior art compounds.

Accordingly a further aspect of the invention provides a compound of formula (I) for use as a medicament.

Compounds of present invention are particularly useful in treating sexual dysfunction, female sexual dysfunction, including hypoactive sexual desire disorder, female sexual arousal disorder, female orgasmic disorder and sexual pain disorder, male erectile dysfunction, hypertension, neurodegeneration, depression, and psychiatric disorders.

Accordingly, the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of sexual dysfunction.

The compounds of the present invention are useful in the treatment of male sexual dysfunction, particularly male erectile dysfunction. Male erectile dysfunction (MED), otherwise known as male erectile disorder, is defined as:

"the inability to achieve and/or maintain a penile erection for satisfactory sexual performance"
(NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)

It has been estimated that the prevalence of erectile dysfunction (ED) of all degrees (minimal, moderate and complete impotence) is 52% in men 40 to 70 years old, with higher rates in those older than 70 (Melman *et al* 1999, J. Urology, 161, p5-11). The condition has a significant negative impact on the quality of life of the individual and their partner, often resulting in increased anxiety and tension which leads to depression and low self-esteem. Whereas two decades ago, MED was primarily considered to be a psychological disorder (Benet *et al* 1994 Comp. Ther., 20: 669-673), it is now known that for the majority of individuals there is an underlying organic cause. As a result, much progress has been made in identifying the mechanism of normal penile erection and the pathophysiology of MED.

Penile erection is a haemodynamic event which is dependent upon the balance of contraction and relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle and vasculature of the penis (Lerner *et al* 1993, J. Urology, 149, 1256-1255). Corpus cavernosal smooth muscle is also referred to herein as corporal smooth muscle or in the plural sense corpus cavernosa. Relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle leads to an increased blood flow into the trabecular spaces of the corpus cavernosa, causing them

to expand against the surrounding tunica and compress the draining veins. This produces a vast elevation in blood pressure which results in an erection (Naylor, 1998, Br. J. Urology, 81, 424-431).

The changes that occur during the erectile process are complex and require a high degree of co-ordinated control involving the peripheral and central nervous systems, and the endocrine system (Naylor, 1998, Br. J. Urology, 81, 424-431). Corporal smooth muscle contraction is modulated by sympathetic noradrenergic innervation via activation of postsynaptic α_1 adrenoceptors. MED may be associated with an increase in the endogenous smooth muscle tone of the corpus cavernosum. However, the process of corporal smooth muscle relaxation is mediated partly by non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) neurotransmission. There are a number of other NANC neurotransmitters found in the penis, other than NO, such as calcitonin gene related peptide (CGRP) and vasoactive intestinal peptide (VIP). The main relaxing factor responsible for mediating this relaxation is nitric oxide (NO), which is synthesised from L-arginine by nitric oxide synthase (NOS) (Taub *et al* 1993 Urology, 42, 698-704). It is thought that reducing corporal smooth muscle tone may aid NO to induce relaxation of the corpus cavernosum. During sexual arousal in the male, NO is released from neurones and the endothelium and binds to and activates soluble guanylate cyclase (sGC) located in the smooth muscle cells and endothelium, leading to an elevation in intracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) levels. This rise in cGMP leads to a relaxation of the corpus cavernosum due to a reduction in the intracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]$), via unknown mechanisms thought to involve protein kinase G activation (possibly due to activation of Ca^{2+} pumps and Ca^{2+} -activated K^+ channels).

Multiple potential sites have been identified within the central nervous system for the modulation of sexual behaviour. The key neurotransmitters are thought to be serotonin, norepinephrine, oxytocin, nitric oxide and dopamine. By mimicking the actions of one of these key neurotransmitters sexual function may be adjusted. Dopamine D3 receptors are expressed almost exclusively in the limbic area of the brain, regions involved in the reward, emotional and cognitive processes.

Without being bound by any theory, it appears that "due to its role in the control of locomotor activity, the integrity of the nigrostriatal dopaminergic pathway is also essential for the display of copulatory behaviour. Somehow, more specific to sexual function, it is likely that dopamine can trigger penile erection by acting on oxytocinergic neurons located in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, and perhaps on the pro-erectile sacral parasympathetic nucleus within the spinal cord". It now appears that the significant site is D3 and not as previously thought, D2.

In essence, D3 is an initiator of sexual behaviour.

Accordingly, the present invention provides for, the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of erectile dysfunction.

Patients with mild to moderate MED should benefit from treatment with the compounds according to the present invention, and patients with severe MED may also respond. However, early investigations suggest

37
39

16

that the responder rate of patients with mild, moderate and severe MED may be greater with a selective D3 agonist/PDE5 inhibitor combination. Mild, moderate and severe MED will be terms known to the man skilled in the art, but guidance can be found in *The Journal of Urology*, vol. 151, 54-61 (Jan 1994).

- 5 Early investigations suggest the below mentioned MED patient groups should benefit from treatment with a selective D3 agonist and a PDE5 (or other combination set out hereinafter). These patient groups, which are described in more detail in *Clinical Andrology* vol. 23, no.4, p773-782 and chapter 3 of the book by I. Eardley and K. Sethia "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management, published by Mosby-Wolfe, are as follows: psychogenic, organic, vascular, endocrinologic, neurogenic, arteriogenic, drug-induced sexual dysfunction (lactogenic) and sexual dysfunction related to cavernosal factors, particularly venogenic causes.
- 10

Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament in combination with a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction.

15

Suitable PDE5 inhibitors are described herein.

The compounds of the present invention are useful in the treatment or prevention of female sexual dysfunction (FSD), particularly female sexual arousal disorder (FSAD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex), FSAD with concomitant HSDD, and female orgasmic disorder (FOD; inability to achieve orgasm).

20

In accordance with the invention, FSD can be defined as the difficulty or inability of a woman to find satisfaction in sexual expression. FSD is a collective term for several diverse female sexual disorders (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999) - Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, 54, 385-391.). The woman may have lack of desire, difficulty with arousal or orgasm, pain with intercourse or a combination of these problems. Several types of disease, medications, injuries or psychological problems can cause FSD. Treatments in development are targeted to treat specific subtypes of FSD, predominantly desire and arousal disorders.

25

30

The categories of FSD are best defined by contrasting them to the phases of normal female sexual response: desire, arousal and orgasm (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106). Desire or libido is the drive for sexual expression. Its manifestations often include sexual thoughts either when in the company of an interested partner or when exposed to other erotic stimuli. Arousal is the vascular response to sexual stimulation, an important component of which is genital engorgement and includes increased vaginal lubrication, elongation of the vagina and increased genital sensation/sensitivity. Orgasm is the release of sexual tension that has culminated during arousal.

35

40

38
40

17

Hence, FSD occurs when a woman has an inadequate or unsatisfactory response in any of these phases, usually desire, arousal or orgasm. FSD categories include hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorders and sexual pain disorders. Although the compounds of the invention will improve the genital response to sexual stimulation (as in female sexual arousal disorder), in doing so it may also improve the associated pain, distress and discomfort associated with intercourse and so treat other female sexual disorders.

Hypoactive sexual desire disorder is present if a woman has no or little desire to be sexual, and has no or few sexual thoughts or fantasies. This type of FSD can be caused by low testosterone levels, due either to natural menopause or to surgical menopause. Other causes include illness, medications, fatigue, depression and anxiety.

Female sexual arousal disorder (FSAD) is characterised by inadequate genital response to sexual stimulation. The genitalia do not undergo the engorgement that characterises normal sexual arousal. The vaginal walls are poorly lubricated, so that intercourse is painful. Orgasms may be impeded. Arousal disorder can be caused by reduced oestrogen at menopause or after childbirth and during lactation, as well as by illnesses, with vascular components such as diabetes and atherosclerosis. Other causes result from treatment with diuretics, antihistamines, antidepressants e.g. selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) or antihypertensive agents.

Sexual pain disorders (includes dyspareunia and vaginismus) is characterised by pain resulting from penetration and may be caused by medications which reduce lubrication, endometriosis, pelvic inflammatory disease, inflammatory bowel disease or urinary tract problems.

As previously discussed, D3 is thought to be an initiator of sexual behaviour. The clitoris is considered to be a homologue of the penis (Lavin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 61-69); the same mechanism that provides an erectile response in the male produces an increase in genital blood flow in the female with an associated effect upon FSD. In addition there are changes in proceptivity and receptivity.

Thus, in accordance with a preferred aspect of the invention, there is provided use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of female sexual dysfunction, more particularly hypoactive sexual desire disorder, female sexual arousal disorder, female orgasmic disorder and sexual pain disorder.

Preferably the compounds of formula (I) are useful in the treatment or prophylaxis of female sexual arousal disorder (FSAD), FSAD with concomitant hypoactive sexual desire disorder, orgasmic disorder, and hypoactive sexual desire disorder, and most preferably in the treatment or prophylaxis of female sexual arousal disorder.

In a preferred embodiment the compounds of formula (I) are useful in the treatment of a subject with female sexual arousal disorder and concomitant hypoactive sexual desire disorder.

The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV of the American Psychiatric Association defines Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) as being:

- 5 "... a persistent or recurrent inability to attain or to maintain until completion of the sexual activity adequate lubrication-swelling response of sexual excitement. The disturbance must cause marked distress or interpersonal difficulty. ...".

10 The arousal response consists of vasocongestion in the pelvis, vaginal lubrication and expansion and swelling of the external genitalia. The disturbance causes marked distress and/or interpersonal difficulty.

FSAD is a highly prevalent sexual disorder affecting pre-, peri- and post-menopausal ($\pm$ hormone replacement therapy (HRT)) women. It is associated with concomitant disorders such as depression, cardiovascular diseases, diabetes and urogenital (UG) disorders.

16

The primary consequences of FSAD are lack of engorgement/swelling, lack of lubrication and lack of pleasurable genital sensation. The secondary consequences of FSAD are reduced sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving an orgasm.

- 20 It has recently been hypothesised that there is a vascular basis for at least a proportion of patients with symptoms of FSAD (Goldstein *et al.*, *Int. J. Impot. Res.*, 10, S84-S90, 1998) with animal data supporting this view (Park *et al.*, *Int. J. Impot. Res.*, 9, 27-37, 1997).

- 25 R.J. Levin teaches us that because "... male and female genitalia develop embryologically from the common tissue anlagen, [the] male and female genital structures are argued to be homologues of one another. Thus the clitoris is the penis homologue and the labia homologues of the scrotal sac. ..." (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 61-69).

- 30 Drug candidates for treating FSAD, which are under investigation for efficacy, are primarily erectile dysfunction therapies that promote circulation to male genitalia.

- 35 The compounds of the present invention are advantageous by providing a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication via plasma transudation, increased vaginal compliance and increased genital sensitivity. Hence, the present invention provides a means to restore, or potentiate, the normal sexual arousal response.

- 40 Thus, in accordance with a preferred aspect of the invention, there is provided use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of female sexual arousal disorder and female sexual arousal disorder with concomitant hypoactive sexual desire disorder.

40
42

By female genitalia herein we mean: "The genital organs consist of an internal and external group. The internal organs are situated within the pelvis and consist of ovaries, the uterine tubes, uterus and the vagina. The external organs are superficial to the urogenital diaphragm and below the pelvic arch. They comprise the mons pubis, the labia majora and minora pudendi, the clitoris, the vestibule, the bulb of the vestibule, and the greater vestibular glands" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13th American Edition).

The compounds of the invention find application in the following sub-populations of patients with FSD: the young, the elderly, pre-menopausal, peri-menopausal, post-menopausal women with or without hormone replacement therapy.

The compounds of the invention find application in patients with FSD arising from:-

- i) Vasculogenic etiologies e.g. cardiovascular or atherosclerotic diseases, hypercholesterolemia, cigarette smoking, diabetes, hypertension, radiation and perineal trauma, traumatic injury to the iliohypogastric pudendal vascular system.
- ii) Neurogenic etiologies such as spinal cord injuries or diseases of the central nervous system including multiple sclerosis, diabetes, Parkinsonism, cerebrovascular accidents, peripheral neuropathies, trauma or radical pelvic surgery.
- iii) Hormonal/endocrine etiologies such as dysfunction of the hypothalamic/pituitary/gonadal axis, or dysfunction of the ovaries, dysfunction of the pancreas, surgical or medical castration, androgen deficiency, high circulating levels of prolactin e.g. hyperprolactinemia, natural menopause, premature ovarian failure, hyper and hypothyroidism.
- iv) Psychogenic etiologies such as depression, obsessive compulsive disorder, anxiety disorder, postnatal depression/"Baby Blues", emotional and relational issues, performance anxiety, marital discord, dysfunctional attitudes, sexual phobias, religious inhibition or traumatic past experiences.
- v) Drug-induced sexual dysfunction resulting from therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressant therapies (tricyclics and major tranquilizers), anti-hypertensive therapies, sympatholytic drugs, chronic oral contraceptive pill therapy.

The Compounds of the present invention are also useful in the treatment of depression.

Dopamine D3 receptors are expressed almost exclusively in the limbic area of the brain, regions involved in reward, emotional and cognitive processes. Chronic treatment with several classes of antidepressants are known to increase the expression of D3 in the limbic area, and antidepressant effects of desipramine can be blocked by sulpiride (D2/D3 antagonist) when injected to nucleus accumbens (area rich in D3) but not caudate-putamen (area rich in dopamine D2 receptors). In addition, antidepressant effects were observed preclinical models of depression and in patients treated with pramipexole, a D3-preferring D2/D3 agonist. The available information suggests that D3 receptors mediate the anti-depressant activity and that selective D3 receptor agonists represent a new class of antidepressant drugs. Since antidepressants are known to be effective in other psychiatric disorders, D3 agonists would have the potential to treat psychiatric diseases.

41
23

Suitable conditions include depression (e.g. depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, major depression, child abuse induced depression, post partum depression and grumpy old man syndrome), single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking or psychomotor retardation; atypical depression (or reactive depression) including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder, disruptive behavior disorder, trichotillomania, kleptomania, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder; borderline personality disorder; avoidant personality disorder; anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; emotional lability, pathological crying; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder; mood disorders associated with schizophrenia; eating disorders (e.g. anorexia nervosa and bulimia nervosa), obesity, movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor; chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to, alcohol, heroin, cocaine, benzodiazepines, nicotine, or phenobarbital) and behavioral addictions such as an addiction to gambling; ocular disorders such as glaucoma and ischemic retinopathy; sleeping disorder (cataplexy) and shock.

In a preferred embodiment, the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of depression or psychiatric disorders.

Suitable depressive conditions and psychiatric disorders are described above.

In an additional further embodiment, the invention provides for the use of compounds of formula I in the preparation of a medicament for the treatment of obesity.

The compounds of the present invention also have utility in the treatment of neurodegeneration; sources of neurodegeneration include neurotoxin poisoning; vision loss caused by neurodegeneration of the visual

42
44

pathway, such as by a stroke in the visual pathway eg in retina, optic nerve and/or occipital lobe; epileptic seizures; and from impairment of glucose and/or oxygen supply to the brain.

Conditions related to neurodegeneration include Restless Leg Syndrome, Huntington's disease, Multiple Sclerosis, mild cognitive impairment, Down's syndrome, stroke, Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, cerebral amyloid angiopathy, delirium, dementia, age-related cognitive decline (ARCD), and amnesic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, HIV or AIDS-related dementia, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease, frontotemporal dementias with parkinsonism (FTDP), head trauma, spinal cord injury, demyelinating diseases of the nervous system, peripheral neuropathy, pain, cerebral amyloid angiopathy, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, dyskinesia associated with dopamine agonist therapy, mental retardation, learning disorders, including reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; age-related cognitive decline, amnesic disorders, neuroleptic-induced parkinsonism, tardive dyskinesias, and acute and chronic neurodegenerative disorders.

Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of neurodegeneration.

Suitable neurodegenerative conditions are described above.

In addition to their role in treating Sexual dysfunction, depression, neurodegeneration and psychiatric disorders, the compounds of the present invention are likely to be efficacious in a number of additional indications.

30

Accordingly, the present invention provides for the use of compounds of formula (I), in the preparation of a medicament for the treatment of hypertension, premature ejaculation, obesity, cluster headache, migraine, pain, endocrine disorders (e.g. hyperprolactinaemia), vasospasm (particularly in the cerebral vasculature), cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders (involving changes in motility and secretion), premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, trichotillomania and chronic paroxysmal hemicrania, headache (associated with vascular disorders).

35

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

40

D3/D2 AGONIST ASSAY

Activity at the dopamine D3 receptor may be determined using the methods described in WO 2004/052372. Using this assay, the compounds of the present invention all exhibit a functional potency at D3 receptor expressed as an EC50, lower than 1000nM and a 10 fold selectivity for D3 over D2.

- 5 Selectivity is calculated as the D2 EC50 value divided by the D3 EC50 value. Where the value of the D2 EC50 was >10000, a figure of 10000 was used in the calculation.

The compound of example 13 has a functional potency at the D3 receptor, expressed as an EC50, of 38 nM, with an Emax (maximal response value) of 74% (relative to the maximal effect of standard agent pramipexole). Against the D2 receptor this compound gave only a 28% response (relative to the maximal effect of pramipexole) at 10000nM.

Suitable auxiliary active agents for use in the combinations of the present invention include:

- 15 1) Naturally occurring or synthetic prostaglandins or esters thereof. Suitable prostaglandins for use herein include compounds such as alprostadil, prostaglandin E₁, prostaglandin E₂, 13, 14 - dihydroprosta glandin E₁, prostaglandin E₂, eprostamol, natural synthetic and semi-synthetic prostaglandins and derivatives thereof including those described in WO-00033825 and/or US 6,037,346 issued on 14th March 2000 all incorporated herein by reference, PGE₂, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁ α, 19-hydroxy PGA₁, 19-hydroxy - PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hydroxy-PGA₂, 19-hydroxy-PGB₂, PGE₂α, carboprost tromethamine dinoprost, tromethamine, dinoprostona, lipo prost, gemeprost, metenoprost, sulprostone, tiaprost and moxosylate;
- 20 2) α - adrenergic receptor antagonist compounds also known as α - adrenoceptors or α-receptors or α-blockers. Suitable compounds for use herein include: the α-adrenergic receptor blockers as described in PCT application WO95/30697 published on 14th June 1996, the disclosures of which relating to α-adrenergic receptors are incorporated herein by reference and include, selective α₁-adrenoceptor or α₂-adrenoceptor blockers and non-selective adrenoceptor blockers, suitable α₁-adrenoceptor blockers include: phentolamine, phentolamine mesylate, trazodone, alfuzosin, indoramin, naftopidil, tamsulosin, dapiprazole, phenoxybenzamine, idazoxan, efaroxan, yohimbine, rauwolfia alkaloids, Recordall 16/2739, SNAP 1069, SNAP 5069, RS17053, SL 89.0591, doxazosin, terazosin, abanoquil and prazosin; α₂-blocker blockers from US 6,037,346 [14th March 2000] dibenamine, tolazoline, trimazosin and dibenamine; α-adrenergic receptors as described in US patents: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 and 2,599,000 each of which is incorporated herein by reference; α₂-Adrenoceptor blockers include: clonidine, papaverine, papaverine hydrochloride, optionally in the presence of a cardiotonic agent such as pinxamine;
- 30 3) NO-donor (NO-agonist) compounds. Suitable NO-donor compounds for use herein include organic nitrates, such as mono- di or tri-nitrates or organic nitrate esters including glyceryl trinitrate (also known as nitroglycerin), isosorbide 5-mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythritol
- 40

42
46

23

tetranitrate, erythryl tetranitrate, sodium nitroprusside (SNP), 3-morpholinosydnonimine, molsidomine, S-nitroso- N-acetyl penicillamine (SNAP) S-nitroso-N-glutathione (SNO-GLU), N-hydroxy - L-arginine, amylnitrate, linsidomine, linsidomine chlorohydrate, (SIN-1) S-nitroso - N-cysteine, diazenium diolates, (NONOates), 1,5-pentanedinitrate, L-arginine, ginseng, zizphi fructus, molsidomine, Re - 2047, nitrosylated maxsylyte derivatives such as NMI-878-11 and NMI-937 as described in published PCT application WO 0012075;

5

4) Potassium channel openers or modulators. Suitable potassium channel openers/modulators for use herein include nicorandil, cromakalim, levromakalim, lemakalim, pinacidil, diazoxide, minoxidil, charybdotoxin, glyburide, 4-aminopyridine, BaCl₂;

10

5) Vasodilator agents. Suitable vasodilator agents for use herein include nimodipine, pinacidil, cycloandelate, isoxsuprine, chlorpromazine, , Rec 15/2739, trazodone;

15

6) Thromboxane A₂ agonists;

7) CNS active agents;

20

8) Ergot alkaloids; Suitable ergot alkaloids are described in US patent 6,037,346 issued on 14th March 2000 and include acetergamine, bromergoline, bromerguride, clatergoline, delorgotril, disulergine, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, etisulergine, lergotril, lysergide, mesulergine, metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, proterguride and terguride;

25

9) Compounds which modulate the action of naturetic factors in particular atrial naturetic factor (also known as atrial naturetic peptide), B type and C type naturetic factors such as inhibitors or neutral endopeptidase;

30

10) Compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme such as enalapril, and combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat.

11) Angiotensin receptor antagonists such as losartan;

12) Substrates for NO-synthase, such as L-arginine;

35

13) Calcium channel blockers such as amlodipine;

14) Antagonists of endothelin receptors and inhibitors of endothelin-converting enzyme;

40

15) Cholesterol lowering agents such as statins (e.g. atorvastatin/ Lipitor- trade mark) and fibrates;

43
47

24

- 16) Antiplatelet and antithrombotic agents, e.g. tPA, uPA, warfarin, hirudin and other thrombin inhibitors, heparin, thromboplastin activating factor inhibitors;
- 17) Insulin sensitising agents such as rosiglitazone and hypoglycaemic agents such as glipizide;
- 18) Acetylcholinesterase inhibitors such as donepezil;
- 19) Steroidal or non-steroidal anti-inflammatory agents;
- 20) Estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxifene or lasofoxifene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof the preparation of which is detailed in WO 98/21656;
- 21) A PDE inhibitor, more particularly a PDE 2, 3, 4, 5, 7 or 8 inhibitor, preferably PDE2 or PDE5 inhibitor and most preferably a PDE5 inhibitor (see hereinafter), said inhibitors preferably having an IC₅₀ against the respective enzyme of less than 100nM (with the proviso that PDE 3 and 4 inhibitors are only administered topically or by injection to the penis);
- 22) Vasoactive intestinal protein (VIP), VIP mimetic, VIP analogue, more particularly mediated by one or more of the VIP receptor subtypes VPAC1, VPAC or PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide), one or more of a VIP receptor agonist or a VIP analogue (e.g. Ro-125-1653) or a VIP fragment, one or more of a α -adrenoceptor antagonist with VIP combination (e.g. Invicorp, Aviptadil);
- 23) A melanocortin receptor (particularly of the MC3 or MC4 subtype) agonist or modulator or melanocortin enhance, such as melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds claimed in WO-09954002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112, WO-09954358;
- 24) A serotonin receptor agonist, antagonist or modulator, more particularly agonists, antagonists or modulators for 5HT_{1A} (including VML 670), 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ and/or 5HT₆ receptors, including those described in WO-09902169, WO-00002550 and/or WO-00028993;
- 25) A testosterone replacement agent (including dehydroandrosterone), testosterone (Testosterone), dihydrotestosterone or a testosterone implant;
- 26) Estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA) (i.e. as a combination), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent (e.g. HRT especially Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estrin,

48
48

25

Estraderm TTS, Estraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Prempo, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone);

- 27) A modulator of transporters for noradrenaline, dopamine and/or serotonin, such as bupropion, GW-320659;
 - 28) A purinergic receptor agonist and/or modulator;
 - 29) A neurokinin (NK) receptor antagonist, including those described in WO-09964008;
 - 30) An opioid receptor agonist, antagonist or modulator, preferably agonists for the ORL-1 receptor;
 - 31) An agonist, antagonist or modulator for oxytocin receptors, preferably a selective oxytocin agonist or modulator;
 - 32) Modulators of cannabinoid receptors;
 - 33) A SEP inhibitor (SEPI), for instance a SEPI having an IC_{50} at less than 100 nanomolar, more preferably, at less than 50 nanomolar.
- Preferably, the SEP inhibitors according to the present invention have greater than 30-fold, more preferably greater than 50-fold selectivity for SEP over neutral endopeptidase NEP EC 3.4.24.11 and angiotensin converting enzyme (ACE). Preferably the SEPI also has a greater than 100-fold selectivity over endothelin converting enzyme (ECE).
- 34) An antagonist or modulator for the NPY (particularly Y1 and Y5 subtype) receptor.
 - 35) A Sex Hormone Binding Globulin antagonist or modulator that inhibits estrogens and/or androgens from being bound.
 - 36) An arginase II inhibitor;
 - 37) An agonist, antagonist or modulator for vasopressin receptors, preferably selective for the V1a receptor
 - 38) A PDE5 Inhibitor. Suitable PDE5 inhibitors include:
 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil), particularly sildenafil citrate;
 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)
 pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351 or tadalafil);

2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (varденафил); 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one ; 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (TA-1790); 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzenesulfonamide (DA 8159) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

39) A selective dopamine D4 receptor agonist such as 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)methyl]-1H-benzimidazole (ABT724).

By cross reference herein to compounds contained in patents and patent applications which can be used in accordance with invention, we mean the therapeutically active compounds as defined in the claims (in particular of claim 1) and the specific examples (all of which is incorporated herein by reference).

If a combination of active agents is administered, then they may be administered simultaneously, separately or sequentially.

The compounds of formula I should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

48
50

27

Accordingly the present invention provides for a composition comprising a compound of formula (I), and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5 The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

10 Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

15 Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

20 The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-988, by Liang and Chen (2001).

25 For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 80 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 30 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. 35 Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 40 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from

49
51

-28

0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaible thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula I may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula I may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

50
52

29

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

- 5 Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release.

- 10 Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma et al (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

- 20 The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

- 25 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

- 30 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula I used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

- 35 Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions
40 comprising drug-loaded poly(DL-lactic-co-glycolic) acid (PLGA) microspheres.

5x
53

30

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

52
54

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula I, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from ... to ... µg of the compound of formula I. The overall daily dose will typically be in the range ... µg to ... mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulose polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

53
65

32

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

5

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

10

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

15

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula I in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

20

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

25

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions are used:

30

α_D	optical rotation at 587nm.
Ac ₂ O	acetic anhydride
APCI	atmospheric pressure chemical ionisation
Arbacel®	filter agent
br	broad
Boc	tert-butoxycarbonyl
Bu	butyl
Celite	filter agent
CDCl ₃	chloroform-d1

CD ₃ OD	methanol-d ₄
δ	chemical shift
d	doublet
dd	double doublet
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
eq	(molar) equivalents
ESI	electrospray ionisation
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
h/hr	hours
HCl	hydrogen chloride
HPLC	high performance liquid chromatography
HR MS	high resolution mass spectrum
IPA	isopropylalcohol
KOAc	potassium acetate
m	multiplet
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
M/S	mass spectrum
min	minutes
NMR	nuclear magnetic resonance
q	quartet
r.t.	room temperature
s	singlet
sat	saturated
t	triplet
td	triplet of doublets
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC/Lc	thin layer chromatography

¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million _H downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The following abbreviations have been used for common solvents: CDCl₃, deuteriochloroform; DMSO, dimethylsulfoxide. The abbreviation psi means pounds per square inch and LRMS means low resolution mass spectrometry. Where thin layer chromatography (TLC) has been used

58
5x

34

It refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate.

Examples 1 and 2

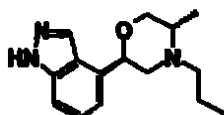
5 4-[(2R,5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]-1H-indazole & 4-[(2S,5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]-1H-indazole

Concentrated H₂SO₄ (9 mL) was added to (2S)-2-[[2-hydroxy-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)ethyl](propyl)amino]propan-1-ol (660 mg, 1.3 mmol; preparation 7) in CH₂Cl₂ (12 mL) at room temperature and stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was then basified to pH 8 by
10 cautious addition of 0.880 NH₃, extracted with EtOAc (2 x 100 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and solvent evaporated. This material was purified by flash chromatography on a SiO₂ column with a gradient elution from 100% CH₂Cl₂ to 98/2/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ to give 230 mg of a mixture of diastereoisomers as a brown oil.

A sample of this mixture (150 mg) was separated by HPLC on a chiralpak AD-H column, at a flow rate of
15 15 mL/minute with a mobile phase of 50% MeOH/EtOH to give

Diastereoisomer 1,

4-[(2R,5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]-1H-indazole



20 38 mg, retention time 4.8 min, clear oil

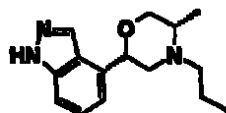
M/S (ESI+) 260 (MH⁺)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0.9 (t, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.4-1.7 (m, 2H), 2.2-2.35 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.75-2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.2 (s, 1H)

5

Diastereoisomer 2;

4-[(2S,5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]-1H-indazole



50 mg, retention time 6.6 min, white solid

30 M/S (ESI+) 260 (MH⁺), 282 (MNa⁺)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0.9 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.45-1.65 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.2 (s, 1H)

35 Examples 3 and 4

4-[(2R)-4-propylmorpholin-2-yl]-1H-indazole & 4-[(2S)-4-propylmorpholin-2-yl]-1H-indazole

56
58

35



Concentrated H_2SO_4 (25 mL) was added to 2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]-1-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)ethanol (1.10 g 2.17 mmol; preparation 9) in CH_2Cl_2 (20 mL) at r.t. and stirred for 1 h. The reaction mixture was cooled in an ice bath, and basified to pH 8 by cautious addition of 2.5N aqueous NaOH, extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organics combined, dried over MgSO_4 , filtered and solvent evaporated. This material was purified by flash chromatography on a SiO_2 column eluting with 95/5/0.5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.880 \text{ NH}_3$ to give 300mg (48%) of the racemic mixture as a yellow glass.

The racemate was resolved on a Chiralpack AD column using 80:20 hexane : IPA with 0.1% diethylamine modifier as mobile phase to give:

Enantiomer 1

Retention time 7.3 min

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.85 (t, 3H), 1.35-1.55 (m, 2H), 2.0-2.4 (m, 4H), 2.7-3.0 (m, 2H), 3.65-3.8 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.15 (s, 1H); 13.0-13.1 (br s, 1H)

Elemental Analysis:

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{MeOH}$ requires C 66.64%, H 8.10%, N 16.1%

Found C 66.95%, H 8.4%, N 16.7%

M/S (APCI+) 246 (MH+)

HR M/S 246.1598

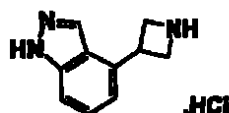
Enantiomer 2

Retention time 13.0 min

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.85 (t, 3H), 1.35-1.55 (m, 2H), 2.0-2.4 (m, 4H), 2.7-3.0 (m, 2H), 3.65-3.8 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 13.0-13.1 (br s, 1H)

Example 5

4-azetidin-3-yl-1H-indazole hydrochloride

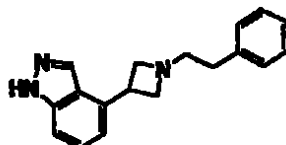


tert-butyl 3-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)azetidine-1-carboxylate (500 mg, 0.9 mmol; preparation 10) treated with a solution of 1M HCl in Et_2O and stirred at r.t. for 18 h. The solvent was evaporated, and the resulting solid was triturated with Et_2O (3 x 50 mL) and the resulting solid dried *in vacuo* to give a pale orange solid of title compound (180 mg, 55%)

M/S (ESI+) 174 (MH+)

38

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_H 4.4-4.6 (m, 4H), 4.7-4.8 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5-7.8 (m, 2H), 8.35 (s, 1H)

Example 6**4-[1-(2-phenylethyl)azetidin-3-yl]-1H-indazole**

5

A portion of the crude mixture of 4-azetidin-3-yl-1H-indazole trifluoroacetate from preparation 11 (1 g, containing ca. 230 mg of desired azetidine, 1.3 mmol, 1 eq) was combined with phenylacetaldehyde (470 μL, 4.0 mmol, 3.1 eq), sodium triacetoxyborohydride (850 mg, 4 mmol, 3 eq) and CH₂Cl₂ (10 mL) and stirred at r.t. for 18 h. The solvent was evaporated and the crude material purified by flash chromatography on a SiO₂ column with an eluent of CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ 95/5/0.5 to give 150 mg (41%) of the *title compound* as a clear oil.

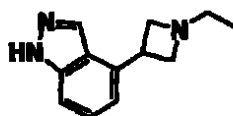
10

M/S (APCI+) 278 (MH⁺), 300 (MNa⁺)

M/S (APCI-) 276 (M-1)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_H 2.7-2.9 (m, 4H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.1-4.25 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.15-7.45 (m, 7H), 8.05 (s, 1H).

15

Example 7**4-(1-ethylazetidin-3-yl)-1H-indazole**

A portion of the crude mixture of 4-azetidin-3-yl-1H-indazole trifluoroacetate from preparation 11 (1 g, containing ca. 230 mg of desired azetidine, 1.3 mmol, 1 eq) was combined with acetaldehyde (230 μL, 4.0 mmol, 3.1 eq), sodium triacetoxyborohydride (850 mg, 4 mmol, 3.1 eq) and CH₂Cl₂ (10 mL) and stirred at r.t. for 18 h. The solvent was evaporated and the crude material purified by flash chromatography on a SiO₂ column with a gradient eluent of CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ 97/3/0.5 to 95/5/0.5 to give 100 mg of partially purified *title compound* as a light brown oil. This was further purified by HPLC on an automated HPLC system:

25

Phenomenex Luna C18(2) column 150x15mm (10 micron particle size, 100Å porosity), using a 2 solvent eluent of acetonitrile : water : trifluoroacetic acid (5 : 95 : 0.1) [solvent A] and acetonitrile [solvent B]. A solvent gradient is run at a flow-rate of 20 mL/min as in the table below.

30

Time (min)	%B
0	5
0.6	5
9.5	95
10.5	95

58
60

37

10.8	5
12	5

This afforded 90 mg of a clear oil of partially purified *title compound*, which was further purified by flash chromatography on a SiO₂ column with an eluent of CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ 90/10/1 to give 40mg (15%) of *title compound* a clear oil.

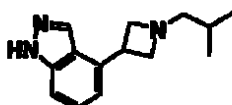
5 M/S (APCI+) 202 (MH+)

M/S (APCI-) 200 (M-1)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_H 1.05 (t, 3H), 2.85 (q, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H), 8.05 (s, 1H).

10 Example 8

4-(1-isobutylazetidin-3-yl)-1H-indazole



A portion of the crude mixture of 4-azetidin-3-yl-1H-indazole trifluoroacetate from preparation 11 (800 mg, containing ca. 180 mg of desired azetidine, 1.0 mmol, 1 eq) was combined with isobutyraldehyde (280 μL, 3.1 mmol, 3.1 eq), sodium triacetoxyborohydride (860 mg, 3.1 mmol, 3.1 eq) and CH₂Cl₂ (8 mL) and stirred at r.t. for 18 h. The solvent was evaporated and the crude material purified by flash chromatography on a SiO₂ column with an eluent of CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ 98/4/0.5 to give 100 mg of partially purified material as a brown oil.

This was further purified using the same automated HPLC system as in Example 7. The resulting material was further purified through a SiO₂ pad with an eluent of CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ 90/10/1 to give 50mg (21%) of the *title compound* as a white solid.

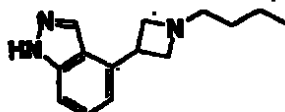
M/S (ESI+) 230 (MH+).

M/S (ESI-) 228 (M-1)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_H 0.9 (d, 6H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3-7.55 (m, 2H), 8.05 (s, 1H).

Example 9

4-(1-butylazetidin-3-yl)-1H-indazole



A portion of the crude mixture of 4-azetidin-3-yl-1H-indazole trifluoroacetate from preparation 11 (1 g, containing ca. 230 mg of desired azetidine, 1.3 mmol, 1 eq) was combined with butyraldehyde (380 μL, 4.0 mmol, 3.1eq), sodium triacetoxyborohydride (860 mg, 4 mmol, 3.1 eq) and CH₂Cl₂ (10 mL) and stirred at r.t. for 18 h. The solvent was evaporated and the crude material purified by flash chromatography on a SiO₂ column with a gradient eluent of CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ 98/2/0.5 to 98/4/0.5 to give 100 mg of

59
61

38

partially purified material as a light brown oil. This was further purified by using the same automated HPLC system as in Example 7. Further purification on a SiO_2 column with an eluent of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.880 \text{ NH}_3$ 90/10/1 afforded 60 mg (20%) of *title compound* as a clear oil.

M/S (ESI+) 230 (MH+)

5 M/S (ESI-) 228 (M-1)

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 0.9 (t, 3H), 1.3-1.5 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3-7.55 (m, 2H), 8.05 (s, 1H).

Example 10

10 4-[1-(3-phenylpropyl)azetidin-3-yl]-1H-indazole



A portion of the crude mixture of 4-azetidin-3-yl-1H-indazole trifluoroacetate from preparation 11 (700 mg, containing ca. 161 mg of desired azetidine, 0.8 mmol, 1 eq) combined with 3-phenylpropionaldehyde (370 μL , 2.8 mmol, 3 eq), sodium triacetoxyborohydride (600 mg, 2.8 mmol, 3 eq) and CH_2Cl_2 (5 mL) and stirred at r.t. for 18 h. The solvent was evaporated and the crude material purified by flash chromatography on a SiO_2 column with an eluant of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.880 \text{ NH}_3$ 97/3/0.5 to give 100mg (37%) of the *title compound* a light brown oil.

M/S (ESI+) 282 (MH+)

M/S (ESI-) 280 (M-1)

20 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.65-1.8 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 4H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1-7.4 (m, 8H), 8.05 (s, 1H).

Examples 11 and 12

4-[1-[(1S)-1-methylpropyl]azetidin-3-yl]-1H-indazole & 4-[1-[(1R)-1-methylpropyl]azetidin-3-yl]-1H-indazole

5 Indazole



A portion of the crude mixture of 4-azetidin-3-yl-1H-indazole trifluoroacetate from preparation 11 (900 mg, containing ca. 210 mg of desired azetidine, 1.2 mmol, 1 eq) was combined with 2-butanone (330 μL , 3.6 mmol, 3 eq), sodium triacetoxyborohydride (780 mg, 3.6 mmol, 3 eq) and CH_2Cl_2 (5 mL) and stirred at r.t. for 18 h. The solvent was evaporated and the crude material purified by flash chromatography on a SiO_2 column with an eluent of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.880 \text{ NH}_3$ 97/3/0.5 to give 130 mg of racemic mixture as a light brown oil.

This material was separated by HPLC on a Chiralpak AD-H column (250 x 21.2mm) with a $\text{MeOH}:\text{EtOH}$ 50:50 mobile phase at a flow rate of 10 mL/min to give:

35 Enantiomer 1

69
62

39

25 mg clear oil

Retention time = 5.1 min

M/S (ESI+) 230 (MH+)

M/S (ESI-) 228 (M-1)

- 5 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ _H 0.9 (t, 3H), 1.0 (d, 3H), 1.5-1.7 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3-7.45 (m, 2H), 8.05 (s, 1H).

Enantiomer 2

36 mg clear oil

- 10 Retention time = 5.8min

M/S (ESI+) 230 (MH+)

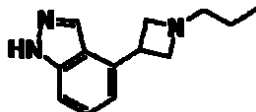
M/S (ESI-) 228 (M-1)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ _H 0.9 (t, 3H), 1.0(d, 3H), 1.5-1.7 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3-7.45 (m, 2H), 8.05 (s, 1H).

15

Example 13

4-(1-propylazetidin-3-yl)-1H-Indazole



- 20 tert-butyl 3-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)azetidine-1-carboxylate (3.45 g, 6.6 mmol; preparation 10), TFA (15 mL) and CH₂Cl₂ (20 mL) were stirred at r.t. overnight. The solvent was removed *in vacuo* to give a dark brown oil. This material was dissolved in CH₂Cl₂ and treated with propionaldehyde (974 μ L, 13.4 mmol, 2 eq) and sodium triacetoxyborohydride (2.84 g, 13.4 mmol, 2 eq) and allowed to stir at r.t. for 4 h. The solvent was removed *in vacuo* and the material purified by flash chromatography on a SiO₂ column with an eluent of 97/3/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ to give 900mg of material with the trityl protecting group still attached. This material (900 mg, 1.9mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL), treated with TFA (4 mL) and Et₃SiH (470 μ L, 2.9 mmol) and stirred at r.t. for 2 h. The solvent was evaporated and the material purified by flash chromatography on a SiO₂ column with an eluent of 96/4/0.5 EtOAc/MeOH/0.880 NH₃ to give 180 mg (13%) of the *title compound* a white solid.

M/S (ESI+) 216 (MH+)

- 30 M/S (ESI-) 214 (M-1)

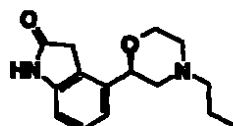
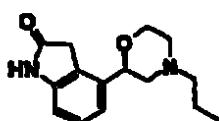
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ _H 0.95 (t, 3H), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.1-4.25 (m, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 8.05 (s, 1H).

Examples 14 and 15

- 35 4-[(2R)-4-propylmorpholin-2-yl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one & 4-[(2S)-4-propylmorpholin-2-yl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

69

40



To a solution of the product of preparation 16 (880 mg, 2.1 mmol) in glacial acetic acid (20 mL) was added zinc dust (1.37 g, 21.1 mmol, 10 eq.) portionwise. The reaction mixture was stirred under nitrogen at r.t. for 1 h, then the acetic acid was removed *in vacuo* and the crude residue partitioned between EtOAc (100 mL) and sat. NaHCO₃ solution (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated to a brown oil. The crude material was purified by flash chromatography on SiO₂ twice eluting with DCM/MeOH/0.660 NH₃ 97/3/0.3 yielding 135 mg of racemic material as a beige solid (25% over 2 steps from the material of preparation 15).

10 M/S (APCI⁺) = 281 (MH⁺), (APCI⁻) = 259 (M⁻)

NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.91 (t, 3H), 1.48-1.57 (m, 2H), 2.09 (t, 1H), 2.22 (td, 1H), 2.34 (t, 2H), 2.80 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (td, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 8.07 (brs, 1H).

15 The racemate was split into its separate enantiomers using a Chiralpak AS-H column with a flow rate of 20 mL/min and eluting with methanol/ethanol 50/50.

Enantiomer 1:

Retention time = 4.8min, ~100% e.e.

20 M/S (APCI⁺) = 281 (MH⁺), (APCI⁻) = 259 (M⁻)

NMR (400MHz, CDCl₃) - as above

Elemental Analysis:

C₁₅H₂₀N₂O₂·0.2H₂O requires C 68.3%, H 7.6%, N 10.6%. Found C 68.2%, H 7.6%, N 10.6%.

5 Enantiomer 2:

Retention time = 6.5 min, ~100% e.e.

M/S (APCI⁺) = 281 (MH⁺), (APCI⁻) = 259 (M⁻)

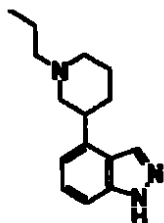
NMR (400MHz, CDCl₃) - as above

Elemental Analysis:

30 C₁₅H₂₀N₂O₂·0.5H₂O requires C 66.9%, H 7.9%, N 10.4%. Found C 66.7%, H 7.7%, N 10.3%.

Example 18

4-(1-propylpiperidin-3-yl)-1H-indazole



62
64

41

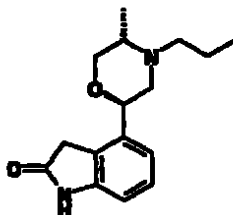
A solution of the product of preparation 19 (1.17 g, 3.21 mmol), in MeOH (20 mL) with PtO₂ (150 mg) was hydrogenated at r.t. and 60psi for 16 h. The catalyst was carefully filtered through a plug of arboceel® under a nitrogen atmosphere. The filtrate was evaporated to dryness and the residue purified by flash chromatography using DCM/MeOH 95/5 as eluent. This yielded 550 mg (71%) of *title compound* as beige foam.

M/S (APCI⁺) = 244 (MH⁺); (APCI) = 242 (M-1)

NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (t, 3H); 1.91-2.02 (m, 3H); 2.11 (d, 1H); 2.24 (d, 1H); 2.50-2.65 (m, 1H); 2.75-2.85 (m, 2H); 2.90-3.00 (m, 2H); 3.73-3.83 (m, 2H); 4.18-4.27 (m, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 8.46 (s, 1H); 10.66 (brs, 1H).

Example 17

4-[(2R,5S)-5-Methyl-4-propyl-morpholin-2-yl]-1,3-dihydro-indol-2-one



To a solution of 4-{1-Hydroxy-2-[(1S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl]-propyl-amino}-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.1 gms, 3.7mmol) in dry CH₂Cl₂ (9mls) split into 3 flasks was added c.H₂SO₄ (2mls per flask). The reaction mixture was stirred at room temperature for 45mins, then cooled to 0°C. Each reaction was then quenched with NH₄OH (aq) and contents combined and extracted with CH₂Cl₂ (4x75mls). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica eluting with CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 95/5/0.5 to 90/10/1. The relevant fractions were combined and evaporated to dryness. The residue remained impure so re-chromatographed on silica eluting with CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 98/4/0.25. The relevant fractions were combined and evaporated to dryness to afford a beige gum (748mgs). This material was separated by HPLC on a Chiralpak AS-H column, isocratic elution with EtOH/MeOH (50:50) at a flow rate of 18mls/min to give desired diastereomer (187mgs, 38%, retention time 7.75mins) as beige solid.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 90/10/1 :R_f=0.46

M/S: APCI⁺ 275 (MH⁺)

¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89 (t, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.86 (dd, 1H), 4.61 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 8.18 (bs, 1H)

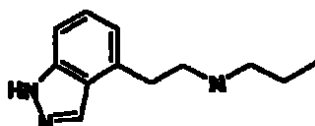
Elemental Analysis: +0.10 H₂O Total MW=276.2

Example 18

N-[2-(1H-indazol-4-yl)ethyl]-N-propylamine

63
63

42



[2-(1-acetyl-1H-indazol-4-yl)-ethyl]-propyl-carbamic acid tert-butyl ester (2.5g, 7.23mmol) dissolved in 6N HCl (aq) (25ml) and conc. HCl (25ml) added dropwise at 60C. The reaction was stirred at 60C for 1h. Dioxan (50ml) added, followed by cautious addition of ice. The mixture was extracted with dichloromethane (200ml). The aqueous layer was basified by cautious addition of 0.880 NH₃ (aq) (30ml) and extracted with dichloromethane (2x200ml) and then with EtOAc (3x200ml). The organic layers combined dried over MgSO₄ and solvent evaporated *in vacuo* to give 1.4g of a brown oil. The residue was dissolved in 91:9:1 EtOAc/MeOH/NH₄OH and flash chromatographed on SiO₂ column eluting with 91:9:1 EtOAc/MeOH/NH₄OH to give a pale yellow oil (800mg). This material was further purified by HPLC on a Phenomenex Gemini column with mobile phase 0.05% DEA in CH₃CN to give the product as a clear oil (540mg) ret time 4.032min.

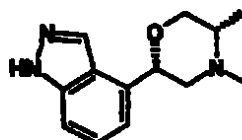
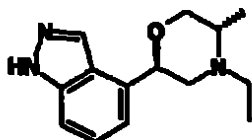
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 0.90 (t, 3H)

MS APCI+ 204 (MH⁺)

MS APCI- 202 (M-1)

Examples 19 and 20

4-[(2R,5S)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-yl]-1H-indazole & 4-[(2S,5S)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-yl]-1H-indazole



20

Concentrated H₂SO₄ (15ml) was added to (2S)-2-[(2-hydroxy-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)-ethyl)-ethyl-amino]propan-1-ol (3.1g, 6.13mmol) in CH₂Cl₂ (100ml) at room temperature and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was basified to pH9 by cautious addition of 0.880 NH₃, extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100ml), and the organics combined, dried over MgSO₄, filtered and the solvent evaporated. This material was chromatographed on an Isco CombiFlash Companion autochromatography system (120g SiO₂ column) eluting with a gradient from 100% CH₂Cl₂ to 60/40/4 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH to give 1.0g of a mixture of diastereoisomers as a clear oil.

This mixture was separated by HPLC on a chiralpak AD-H column (250 x 21.5), at a flow rate of 18ml/minute with a mobile phase of 70:30 Hexane:IPA to give

Diastereoisomer 1, 190mg, retention time 5.859 min, white solid,

LRMS (APCI+) 246 (MH⁺)

LRMS (APCI-) 244 (M-1)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm) : 1.02-1.13 (m, 6H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.94-3.11 (m, 2H), 3.49 (t, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.19 (s, 1H)

Diastereoisomer 2, 360mg, retention time 14.519 min, white solid

LRMS (APCI+) 246 (MH+)

LRMS (APCI-) 244 (M-1)

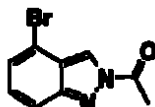
5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.14 (t, 3H), 1.23 (d, 3H), 2.48-2.62 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)

The following preparations illustrate the synthesis of certain intermediates used in the preparation of the preceding examples:

10

Preparation 1

2-acetyl-4-bromo-2H-indazole



15 To 3-bromo-2-methylaniline (15.0 g, 81 mmol) in toluene (300 mL) under nitrogen at room temperature was added Ac₂O (23 mL, 240 mmol, 3 eq.) and KOAc (7.5 g, 8.32 mmol 1.02 eq). The resulting thick suspension was heated to 60°C for 30 minutes. Isoamyl nitrite (16.4 mL, 121 mmol, 1.5 eq) was then added dropwise to this solution at 60°C and the reaction stirred at this temperature for 72 h. The reaction was allowed to cool, diluted with water (400 mL), extracted with EtOAc (500 mL). The organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to give 18.8g of the *title compound* as an orange solid (98%)

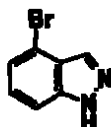
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H : 2.8(s, 3H), 7.4(t, 1H), 7.5(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.4(d, 1H)

TLC 10% EtOAc in pentane R_f = 0.95

Preparation 2

4-bromo-1H-indazole



30 To 2-acetyl-4-bromo-2H-indazole (18.8 g, 79 mmol; preparation 1) in 5M aqueous HCl (100 mL) at 50°C was added concentrated hydrochloric acid (50 mL) dropwise over 15 minutes. The reaction was stirred at 60°C for 15 minutes. The reaction was allowed to cool and extracted with toluene (300 mL). The white solid that precipitated out was combined with the aqueous layer, basified to pH 10 and extracted with EtOAc (2 x 400 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude material was dissolved in toluene and filtered through a pad of SiO₂, eluting with EtOAc, and solvent evaporated from the filtrate to yield 13.6 g (88%) of *title compound* as a solid.

M/S (ESI+) 197 (MH+)

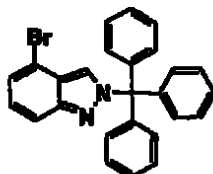
35 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H : 7.25(m, 1H), 7.35(d, 1H), 7.45(d, 1H), 8.15(s, 1H), 10.45-10.6 (brs, 1H)

TLC 25% EtOAc in pentane R_f = 0.35

65
67

Preparation 3

4-bromo-2-trityl-2H-indazole



5

To 4-bromoindazole (1.3 g 6.6 mmol; preparation 2) in CH_2Cl_2 (10 mL) at r.t. was added triethylamine (1.84 mL, 13.2 mmol, 2 eq) and chlorotriphenylmethane (1.84 g, 6.6 mmol, 1 eq). The reaction was stirred at room temperature for 18 h, diluted with water (50 mL), extracted with CH_2Cl_2 (100 mL) and dried over MgSO_4 . The solution was filtered, pre-absorbed onto SiO_2 and purified by flash chromatography on a SiO_2 column eluting with a gradient of EtOAc in pentane (2.5% to 10%) to yield 2g (69%) of a white solid.

10

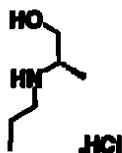
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.1-7.4(m, 17H), 7.65(d, 1H), 7.9(s, 1H)

^1H NMR suggests a single regioisomer was obtained. The regiochemistry was tentatively assigned as shown above, and the trityl group described as being at this position throughout.

15

Preparation 4

(2S)-2-(propylamino)propan-1-ol hydrochloride



20

To (2S)-(+)-2-aminopropan-1-ol (19.6g, 0.26mol) dissolved in CH_2Cl_2 (500 mL) was added propionaldehyde (20.9 mL, 0.26 mol) followed by pre-dried, powdered 4A molecular sieves (40g) and the mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of celite® (filter agent), the pad washed with CH_2Cl_2 , and solvent evaporated from the filtrate to give a clear oil. This oil was dissolved in methanol (200 mL) and NaBH_4 was added portionwise over 15 minutes. The mixture was stirred at r.t. overnight, then quenched by cautious addition of 2M aqueous HCl (200 mL), basified by addition of 2M aqueous NaOH (200 mL) and methanol removed by evaporation. Di-tert-butylidicarbonate (115 g, 0.52 mol) was added to the residue followed by 1,4-dioxan (200 mL) and the mixture stirred at r.t. overnight. 1,4-dioxan was removed by evaporation and the residue diluted with water (750 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 750 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO_4), filtered and evaporated giving a clear oil. To this oil was added 4M HCl in 1,4-dioxan (200 mL) and the mixture stirred at r.t. overnight. The solvent was removed by evaporation to give the title compound as a white solid (24 g).

25

30

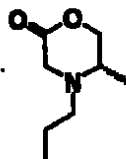
^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.5 (bm, 1H), 3.6 (m, 1H), 5.4 (b, 1H), 8.6-8.9 (bd, 2H)

66
68

45

M/S (APCI+), 118 (MH⁺)**Preparation 5****(5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-one**

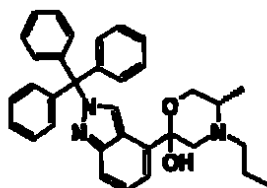
5



The material from preparation 4 (4 g, 26 mmol) was dissolved in benzene (80 mL), followed by the addition of *N*-ethylisopropylamine (9.07 mL, 52 mmol) and methyl bromoacetate (2.4 mL, 26 mmol). The mixture was heated to reflux with azeotropic removal of water overnight. After cooling to room temperature, the solvent was removed by evaporation, the crude material dissolved in methanol, pre-absorbed onto SiO₂ and purified by flash chromatography on SiO₂ eluting with 40% EtOAc in pentane to afford the *title compound* as a clear oil (1.78 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ_H 0.9 (t, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.5 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.3 (dd, 1H)

15 TLC. R_f=0.18 (50% EtOAc in pentane, UV visualisation)

Preparation 6**(5S)-5-methyl-4-propyl-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)morpholin-2-ol**

20 *t*-Butyllithium (1.7M in pentane, 6.7 mL, 11.4 mmol, 2 eq) was added dropwise to a stirring solution of 4-bromo-2-trityl-2H-indazole (2.53 g, 5.7 mmol, 1 eq; preparation 3) in THF (20 mL) maintaining a temperature of less than -70°C. (5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-one (900 mg, 5.7 mmol, 1eq; preparation 5) was added immediately as a solution in THF (20 mL) and the reaction was allowed to proceed for 30 mins. The reaction was quenched by addition of NH₄Cl (60 mL, 10% w/v aqueous), allowed to warm to room temperature, and extracted with EtOAc (60 mL). The organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, evaporated, and purified by flash chromatography on a SiO₂ column eluting with 50% EtOAc in pentane yielding 1.38g (47%) of *title compound* a pale yellow solid.

M/S (ESI⁺) 518 (MH⁺), 540 (MNa⁺)

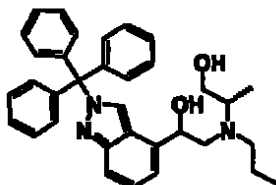
M/S (ESI⁻) 518 (M-1)

30 TLC EtOAc, R_f=0.65

Preparation 7**(2S)-2-[[2-hydroxy-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)ethyl]-(propyl)amino]propan-1-ol**

67
69

46



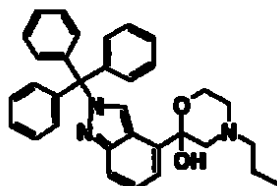
NaBH₄ (400 mg, 10.6 mmol, 4 eq) was added to a stirring solution of (5S)-5-methyl-4-propyl-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)morpholin-2-ol (1.38 g, 2.6 mmol, 1eq; preparation 6) in EtOH (6 mL) and water (6 mL) at r.t., and the reaction was allowed to stir for 18 h. The reaction was quenched by addition of NH₄Cl (10% w/v aqueous) (50 mL), diluted with brine (50 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organics were dried over MgSO₄, evaporated, and purified by flash chromatography on a SiO₂ eluting with 60% EtOAc in pentane yielding 680mg (48%) of *title compound* as a white solid.

M/S (ESI+) 520 (MH⁺), 542 (MNa⁺)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0.8 (m, 3H), 0.9 (m, 3H), 1.2-1.8 (m, 2H), 2.35-3.1 (m, 5H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.15-7.4 (m, 16H), 7.85 (d, 1H), 8.05 (s, 1H)

Preparation 8

4-propyl-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)morpholin-2-ol



t-Butyllithium (1.7M in pentane, 8.0 mL, 13.6 mmol, 2 eq) was added dropwise to a stirring solution of 4-bromo-2-trityl-2H-indazole (3.0 g, 6.8 mmol, 1 eq; preparation 3) in THF (45 mL) maintaining a temperature of less than -70°C. 4-propylmorpholin-2-one (1.0 g, 7.0 mmol, 1.03 eq; preparation 17) in THF (5 mL) was added immediately and the reaction was allowed to proceed for 30 mins. The reaction was quenched by addition of brine (60 mL), allowed to warm to room temperature, and extracted with EtOAc (3 x 60 mL). The organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, evaporated, and purified by flash chromatography on a SiO₂ eluting with a gradient from 98/2/0.2 to 97/3/0.3 CH₂Cl₂/MeOH/0.880 NH₃ yielding 1.70g (48%) of *title compound*.

M/S (APCI+) 504 (MH⁺)

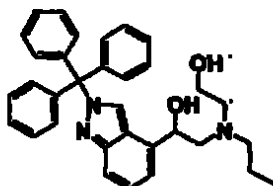
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H (compound exists as a mixture of ring open hydroxy ketone and ring closed lactol forms): 0.8 (m, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 1.5H), 3.4-3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (m, 0.5H), 6.2 (m, 0.5H), 6.8 (m, 0.25H), 7-7.8 (m, 17H), 7.95 (m, 0.25H), 8.1 (s, 0.75H), 8.45 (s, 0.25H)

30 Preparation 8

2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]-1-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)ethanol

68
70

47



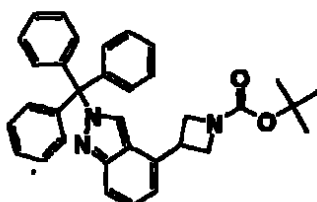
NaBH₄ (60 mg, 2.4 mmol, 4 eq) was added to a stirring solution of 4-propyl-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)morpholin-2-ol (300 mg, 5.96 mmol, 1 eq; preparation 8) in EtOH (6 ml) and water (4 ml) at r.t., and the reaction was allowed to stir for 3h. The reaction was quenched by addition of brine (50 mL) and extracted with EtOAc (2 x 50mL). The organics were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give 305 mg (100%) of *title compound*.

M/S (APCI+) 506 (MH⁺)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0.8-1.0 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.6-3.0 (m, 5H), 3.6-3.8 (m, 2H), 5.1-5.2 (m, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 7.15-7.4 (m, 15H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (s, 1H)

Preparation 10

tert-butyl 3-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)azetidine-1-carboxylate



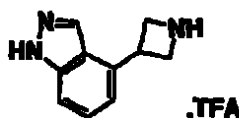
tert-Butyl 3-iodoazetidine-1-carboxylate (1 g, 3.5 mmol, 1 eq; prepared according to *Synlett*, 4, 1998, 379) was dissolved in dry DMF (12 mL), fresh Zn/Cu couple (400 mg) was added and the mixture sonicated at r.t. for 4 h. 4-bromo-2-trityl-2H-indazole (1.63 g, 3.7 mmol, 1.05 eq; preparation 3), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (160 mg, 0.17 mmol, 0.05 eq) and tri-*o*-furylphosphine (85 mg, 0.35 mmol, 0.1 eq) were added and the mixture heated to 70°C for 18 h. After cooling to r.t., the mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl (100 ml) and extracted with Et₂O (2 x 100mL). Organic extracts were combined, dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The crude material was pre-absorbed onto SiO₂ and purified by flash chromatography on a SiO₂ column with a gradient elution from 7.5% - 60% EtOAc in pentane to give 600 mg (33%) of the *title compound* as a pale yellow solid.

M/S (ESI⁺) 516 (MH⁺), 538 (MNa⁺)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H: 1.45 (s, 9H), 3.85-4.0 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.2-4.35 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.15-7.40 (m, 16H), 7.65 (d, 1H), 8.9 (s, 1H)

Preparation 11

4-azetidin-3-yl-1H-indazole trifluoroacetate

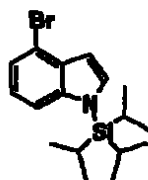


tert-Butyl 3-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)azetidine-1-carboxylate (4.4 g, 8.5 mmol, 1eq; preparation 10), Et₃SiH (2.0 ml, 12.5 mmol, 1.5 eq), trifluoroacetic acid (20 ml) and CH₂Cl₂ (50 ml) were combined and stirred at

r.t. for 90 min. Solvent removed *in vacuo* to give a mixture of product and triphenylmethane as a brown gum, containing an estimated 23 wt% of 4-azetidin-3-yl-1*H*-indazole trifluoroacetate. This material was carried forward crude to the reductive aminations of examples 8 to 12.

5 Preparation 12

4-bromo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-indole



To a stirring suspension of NaH (3.35gms, 84mmol) in dry THF (100mls) at 0°C was added 4-bromoindole (10mls, 80mmol) slowly. The reaction was stirred for 20mins then TIPSCl (17.8mls, 84mmol) was added and reaction stirred at room temperature over the weekend. The reaction was partitioned between H₂O (50mls) and EtOAc (50mls). The aqueous phase was re-extracted with EtOAc (2x100mls). The combined organic portions were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was triturated with pentane then dried on high vacuum pump to yield product as beige solid (24.7gms, 88%)

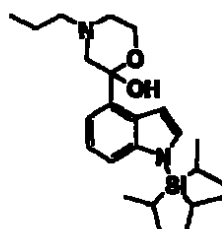
TLC: EtOAc/Pentane 1:4 R_f=0.91

M/S: APCI+ 354 (MH⁺)

¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.15 (d, 18H)

20 Preparation 13

4-propyl-2-[1-(triisopropylsilyl)-1*H*-indol-4-yl]morpholin-2-ol



A dry 3-necked 500 mL round bottomed flask equipped with rubber septa, magnetic stirrer bar and nitrogen inlet and outlet was evacuated, back-filled with nitrogen several times, and charged with a solution of the compound of preparation 12 (6.6 g, 18.73 mmol) in dry THF (100 mL). The mixture was cooled to -78°C and *t*-BuLi (1.7M in pentane, 22ml, 37.5 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 5 minutes before the addition of a solution of 4-propylmorpholin-2-one (2.66 g, 18.73 mmol, 1.0eq.; preparation 17) in THF (15 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 45 minutes then quenched with 20 mL sat. NH₄Cl solution and allowed to warm to r.t. overnight. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (100 mL) and water (50mL) and the aqueous layer extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organics were dried over Na₂SO₄ and evaporated to a

7/2

49

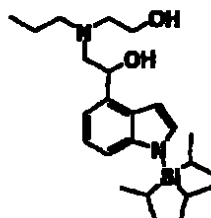
yellow oil which was purified by flash chromatography on SiO_2 using a gradient eluent of pentane/EtOAc 4/1 to 2/1 to 1/1 to 0/100 and the fractions containing product combined and evaporated yielding the *title compound* as a pale yellow oil (4.3 g, 88% yield).

TLC Pentane/EtOAc 4:1 $R_f = 0.2$

5

Preparation 14

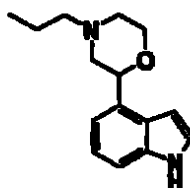
2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]-1-[1-(triisopropylsilyl)-1H-indol-4-yl]ethanol



To a solution of the product of preparation 13 (4.3 g, 10.32 mmol) in a mixture of EtOH (25 mL) and water (15 mL) was added NaBH_4 (1.56 g, 41.3 mmol, 4.0 eq.) portionwise over 5 minutes. After 20 minutes the reaction was judged complete by TLC. The reaction mixture was quenched with 30 mL sat. NH_4Cl solution and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organics were dried over Na_2SO_4 and evaporated to give 3.8 g of a yellow oil. This was used directly in the next step without further purification.

15 Preparation 15

4-(4-propylmorpholin-2-yl)-1H-indole



To a solution of the product of preparation 14 (3.8 g) in dry DCM (25 mL) at 3°C under nitrogen was added 2 mL of concentrated H_2SO_4 dropwise. The 2 phase reaction mixture was stirred vigorously and allowed to warm to r.t. over 1 h. Another 10 mL of concentrated H_2SO_4 was then added and the reaction mixture stirred for another 2 h until judged complete by TLC. The reaction mixture was carefully poured onto ice and basified with 0.880 NH_3 solution (100 mL). The mixture was then extracted with EtOAc (3 x 150 mL) and the combined organics were dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. The crude material was purified by chromatography on SiO_2 once using DCM/MeOH/0.880 NH_3 99/1/0.1 as eluent, then again using DCM/MeOH/0.880 NH_3 100/0/0 to 99/1/0.1 yielding the *title compound* as a beige oil (630 mg, 28% over 2 steps).

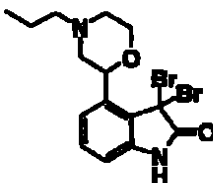
M/S (APCI⁺) = 245 (MH⁺)

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_H : 0.91(t, 3H), 1.48-1.59(m, 2H), 2.22-2.37(m, 4H), 2.68(d, 1H), 3.08(d, 1H), 3.94(td, 1H), 4.10(dd, 1H), 5.00(dd, 1H), 6.69(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.19-7.22(m, 1H), 7.30-7.34(m, 1H), 8.21(bs, 1H).

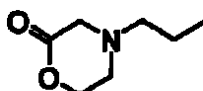
30

71
73

50

Preparation 16**3,3-dibromo-4-(4-propylmorpholin-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one**

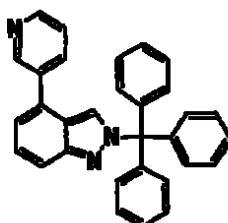
To a solution of the product of preparation 15 (515 mg, 2.11 mmol) in *t*-BuOH (20 mL) at r.t. under nitrogen was added pyridinium tribromide (2.02 g, 6.32 mmol, 3.0 eq.) portionwise over 15 minutes. The reaction mixture was stirred for 20 h at r.t. The mixture was partitioned between EtOAc (100 mL) and sat. NaHCO₃ solution (50 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organics were dried over Na₂SO₄ and evaporated to a brown solid. This was used directly in the next step without further purification.

Preparation 17**4-propylmorpholine-2-one**

Methyl 2-bromoacetate (50 mL, 0.54 mol, 1 eq) was added slowly to *N*-propylaminoethanol (62.4 mL, 0.54 mol, 1 eq) and Et₃N (75 mL, 0.54 mol, 1eq) in toluene at 0°C and allowed to stir at room temperature overnight. Water (1 L) was added, and the mixture extracted with EtOAc (2 x 500 mL). Brine (500 mL) was added to the aqueous layer, which was re-extracted with EtOAc (2 x 500mL). Organic layers were combined, dried (MgSO₄), filtered and solvent removed *in vacuo* to give 62.7g (81%) of title compound as a clear oil.

TLC EtOAc R_f = 0.5M/S (APCI+) 144 (MH⁺)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.9 (t, 3H), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.3 (s, 2H), 4.4 (m, 2H)

Preparation 18**4-pyridin-3-yl-2-trityl-2H-indazole**

To a solution of the product of preparation 3 (4.39 g, 10.0 mmol) in toluene (80 mL) and ethanol (50 mL) was added diethyl-(3-pyridyl)-borane (commercially available, 1.47 g, 10.0 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (577 mg, 0.50 mmol) and sodium carbonate (1.59g, 15.0mmol as a solution in water 2 mL). The reaction mixture was refluxed for 4 h, then cooled, diluted with ethyl acetate

72
74

51

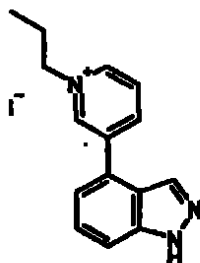
(100 mL) and washed with water (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 80 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated to a yellow oil. This was taken up in pentane/EtOAc 1:1 (20 mL) which induced crystallisation. The solvent was evaporated and the solid triturated with hot ethanol and the solid collected on a filter yielding the *title compound* (2.32 g, 53%) as a cream solid.

MS (APCI⁺) = 438 (MH⁺)

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.12-7.40 (m, 7H); 7.27-7.39 (m, 11H); 7.79 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.84 (s, 1H)

10 Preparation 19

3-(1H-Indazol-4-yl)-1-propylpyridinium iodide

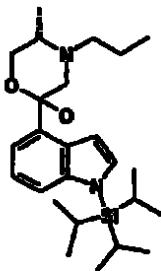


To a solution of the product of preparation 18 (2.32 g, 5.30 mmol) in acetonitrile (40 mL) was added propyl iodide (2.6 mL, 26.5 mmol) and the reaction mixture refluxed under nitrogen for 16 h. The mixture was evaporated to dryness and the crude material triturated with DCM/MeOH 95/5. The solid was collected by filtration and washed well with DCM/MeOH 95/5. This solid was dissolved in MeOH and filtered to remove a dark insoluble impurity. The filtrate was evaporated to yield the *title compound* as a brown solid (1.17 g, 61%).

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.08 (t, 3H); 2.10-2.20 (m, 2H); 4.76 (t, 3H); 7.52 (d, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.26 (t, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.85 (d, 1H); 9.08 (d, 1H); 9.42 (s, 1H).

Preparation 20

(5S)-5-Methyl-4-propyl-2-(1-trisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)-morpholin-2-ol



To a solution of 4-bromo-1-trisopropylsilyl-1H-indole (8.0 gms, 17 mmol) in dry THF (85 mL) at -78 °C was added *tert*-butyl lithium (20 mL, 1.7 M in hexanes, 34 mmol) dropwise and the resultant solution was stirred for 10 min. To this was added solution of 5-methyl-4-propyl-morpholin-2-one (2.68 gms, 17 mmol) in dry THF (15 mL). The reaction was stirred at -78 °C for 1 hr then at room temperature overnight. The reaction was partitioned between H_2O (50 mL) and EtOAc (50 mL) and organic phase extracted. The aqueous phase was re-extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic portions were dried over

52

MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica eluting with EtOAc/Pentane (1:3 to 1:1 to 1:0) to yield desired product (4.38gms, 59%)

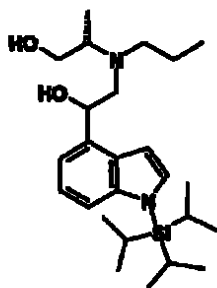
TLC: EtOAc/Pentane 1:1 R_f=0.32

5 M/S: APCI+ 431 (MH⁺)

¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) product is a mixture of ring opened ketone and ring closed lactol and NMR spectrum is impossible to assign without further NMR experiments being undertaken.

Preparation 21

10 (2S)-2-[(2-Hydroxy-2-(1-trisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)-ethyl]-propyl-amino}-propan-1-ol



To a solution of (5S)-5-methyl-4-propyl-2-(1-trisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)-morpholin-2-ol (4.35gms, 10.1mmol) in EtOH (25mls) and H₂O (15mls) was added NaBH₄ (1.53gms, 40.5mmol) and the reaction mixture stirred for 1 hr. The reaction mixture was diluted with saturated NH₄Cl (aq) (10mls) and extracted with CH₂Cl₂ (3x20mls). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness to yield title product as a mixture of diastereoisomers (4.16gms, 95%).

TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 83/7/1 :R_f=0.91

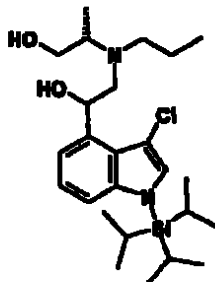
20 M/S: APCI+ 433 (MH⁺)

¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.43-3.63 (m, 1H), 3.26-3.36 (m, 1H), 2.96-3.13 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.40-2.68 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.48-1.65 (m, 1H), 1.29-1.48 (m, 1H), 1.13 (d, 18H), 0.96 (t, 1.5H), 0.92 (d, 1.6H), 0.85 (d, 1.5H), 0.79 (t, 1.5H).

25

Preparation 22

(2S)-2-[(2-(3-Chloro-1-trisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)-2-hydroxy-ethyl]-propyl-amino}-propan-1-ol



To a stirring solution of (2S)-2-[(2-hydroxy-2-(1-trisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)-ethyl)-propyl-amino]-propan-1-ol (3.72gms, 8.60mmol) in AcOH (30mls) at room temperature was added N-chlorosuccinimide (1.38gms, 10.3mmol) in 3 portions. The reaction was stirred for 75mins before it was quenched with 2N NaOH (aq) and extracted with EtOAc (4x50mls). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica eluting with CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 97/3/0.25 to 93/7/1, to yield desired compound as a mixture of diastereoisomers as a brown oil (3.24gms, 80%)

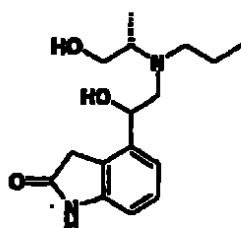
TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 93/7/1 :R_f=0.40

10 M/S: APCI+ 487 (MH⁺)

¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (t, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.13 (d, 18H), 1.52 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.94 (dd, ½H), 3.17 (dd, ½H), 3.48 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.43 (d, ½H), 7.48 (d, ½H)

15 Preparation 23

4-(1-Hydroxy-2-[(1S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-propyl-amino]-ethyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one



(2S)-2-[[2-(3-Chloro-1-trisopropylsilyl-1H-Indol-4-yl)-2-hydroxy-ethyl]-propyl-amino]-propan-1-ol (148mgs, 0.31mmol) was stirred in 2N HCl (aq) (10mls) for 2 hrs. The reaction mixture was basified with 2N NaOH (aq) and extracted with EtOAc (3x30mls). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica eluting with CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 98/4/0.5, to yield desired compound as reddish oil. (44mgs, 48%)

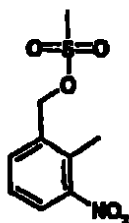
TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 98/10/1 :R_f=0.38

25 M/S: APCI+ 293 (MH⁺)

¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89 (t, 3H), 0.97 (d, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.45-2.64 (m, 3½H), 2.84 (dd, ½H), 3.07 (m, 1H), 3.45-3.65 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 8.11 (bs, 1H)

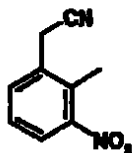
Preparation 24

30 2-methyl-3-nitrobenzyl methanesulfonate



54

To (2-methyl-3-nitrophenyl)methanol (1g, 5.9mmol) and Et_3N (1.7ml, 11.9mmol, 2eq) in dichloromethane (5ml) at -10°C was added MeSO_2Cl (560ul, 7.1mmol, 1.2eq) in dichloromethane (5ml) dropwise over 5min. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred at r.t. for 18h. The reaction was quenched by cautious addition of water (100ml), extracted with dichloromethane (100ml), organics separated, dried over MgSO_4 and solvent evaporated to give the product as an orange oil (1g 68%). Material carried forward with no further purification.

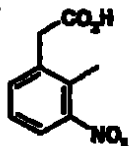
Preparation 25**(2-methyl-3-nitrophenyl)acetonitrile**

10

To 2-methyl-3-nitrobenzyl methanesulfonate (1g, 4mmol) in DMF (10ml) was added KCN (265mg, 4mmol, 1eq) and stirred at r.t. for 72h. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue partitioned between 2N NaOH (100ml) and Et_2O (100ml). The organics were separated, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude material was dissolved in toluene and flash chromatographed on SiO_2 column, eluting with 15% EtOAc/Pentane to yield 530mg (73%) of a white solid.

15

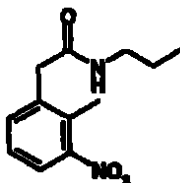
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.78(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.40(t, 1H), 3.78(s, 2H), 2.46 (s, 3H)

Preparation 26**20 (2-methyl-3-nitrophenyl)acetic acid**

To (2-methyl-3-nitrophenyl)acetonitrile (500mg 2.8mmol) in ethanol (30ml) was added 20% w/v KOH_{aq} (30ml) and the mixture heated to reflux for 18h. After cooling, the mixture was extracted with dichloromethane (50ml) the aqueous layer separated, acidified to pH2 with 2N HCl_{aq} and extracted with EtOAc (50ml) and dichloromethane (50ml). The organic extracts were combined, dried over MgSO_4 and solvent evaporated *in vacuo* to give the product as a light brown solid (470mg, 86%).

25

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 7.66(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.34(t, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.37(s, 3H)

30 Preparation 27**2-(2-methyl-3-nitrophenyl)-N-propylacetamide**

26
70

55

(2-methyl-3-nitrophenyl)acetic acid (450mg, 2.3mmol), propylamine (230uL, 2.7mmol, 1.2eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (530mg, 2.7mmol, 1.2eq) 1-hydroxybenzotriazole (375mg, 2.7mmol, 1.2eq) and triethylamine (840uL, 4.8mmol, 2eq) were combined in DMF (10ml) and stirred at r.t. for 18h. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between water (50ml) and EtOAc (2x50ml). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and solvent evaporated *in vacuo* to give the product as a pale orange solid (430mg, 79%).

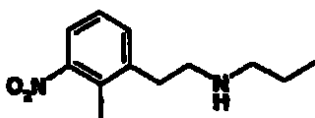
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm) : 7.85(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.34(t, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.54 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)

M/S (APCI+) 237 (MH+)

M/S (APCI-) 235 (M-1)

Preparation 28

N-[2-(2-methyl-3-nitrophenyl)ethyl]-*N*-propylamine



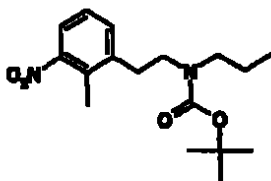
BH₃·THF (5.5ml, 5.5mmol, 1.0M in THF, 3eq) was added at r.t. to 2-(2-methyl-3-nitrophenyl)-*N*-propylacetamide (430mg, 1.8mmol) in THF (5ml) and the mixture heated to reflux for 4h. The reaction was allowed to cool to r.t., quenched with MeOH and the solvent removed *in vacuo*. 6M HCl_{aq} was added and the mixture heated to reflux for 2h. The mixture was allowed to cool, diluted with water (20ml) extracted with EtOAc (50mL) and the layers separated. The aqueous layer was basified by cautious addition of 0.880 NH₃ to pH10 and extracted with EtOAc (50mL) and dichloromethane (50mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and solvent evaporated *in vacuo* to give the product as a light brown oil (180mg, 45%)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.80 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 2.80 – 2.95 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)

M/S (APCI+) 223 MH+

Preparation 29

[2-(2-Methyl-3-nitrophenyl)-ethyl]-propylcarbamic acid tert-butyl ester



N-[2-(2-methyl-3-nitrophenyl)ethyl]-*N*-propylamine (180mg, 0.8mmol) and di-tert-butyl-dicarbonate (180mg, 0.8mmol 1eq) combined in dichloromethane (10ml) and stirred at r.t. for 4 h. Diluted with water (50ml) and extracted with dichloromethane (2x50ml), the organic layers combined dried over MgSO₄ and

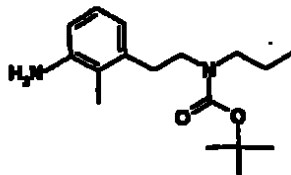
solvent evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene and flash chromatographed on SiO₂ column eluting with 7% EtOAc/Pentane to give the product as a clear oil (160mg, 81%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.80 (d, 1H), 7.35-7.48 (br m, 1H), 7.30 (t, 3H), 3.35-3.48 (br m 2H),
5 3.07-3.22 (br m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.25-1.62 (br m, 11H), 0.87 (br t, 3H)

M/S (APCI+) 223 (M-Boc H+)

Preparation 30

10 [2-(3-amino-2-methylphenyl)-ethyl]-propylcarbamic acid tert-butyl ester



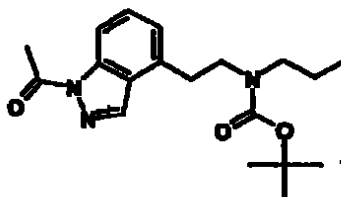
[2-(2-Methyl-3-nitrophenyl)-ethyl]-propylcarbamic acid tert-butyl ester (160mg, 0.5mmol), iron powder (70mg, 1.24mmol, 2.5eq) and NH₄Cl (30mg, 0.52mmol 1.05eq) combined in water (1ml) and EtOH (3ml) and heated to 80C for 18h. Filtered through Celite pad, washing with EtOH (50ml) and solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in Et₂O and washed with 10% w/v K₂CO₃ (aq) (50ml). The organics were
15 dried over MgSO₄ and solvent evaporated *in vacuo* to give the product as a light brown oil (125mg, 87%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6.86 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.50-6.59 (br m, 1H), 3.28-3.37 (br m, 2H), 3.0-3.15 (br m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.37-1.40 (m, 11H), 0.81-0.88 (br m, 3H)

20 M/S APCI+ 193 (M-Boc H+)

Preparation 31

[2-(1-acetyl-1H-indazol-4-yl)-ethyl]-propyl-carbamic acid tert-butyl ester



25 KOAc (40mg, 0.46mmol, 1.05eq) and acetic anhydride (120uL, 1.3mmol, 3eq) added to [2-(3-amino-2-methylphenyl)-ethyl]-propylcarbamic acid tert-butyl ester (125mg, 0.43mmol 1eq) in toluene (5ml) and the mixture heated to 80C for 30min. Isoamyl nitrite (80uL, 0.64mmol, 1.5eq) added dropwise and the reaction heated to 60C for 18h. The mixture was allowed to cool to r.t. and diluted with 2N NaOH (aq) and water (50ml) and extracted with EtOAc (50ml). Layers separated, and organics were dried over MgSO₄ and
30 solvent evaporated *in vacuo* to give the product as an orange oil (130mg, 68%). This material was carried forward to deprotection without further purification.

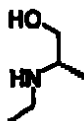
M/S APCI- 302 (M-acetate-1)

28
48
80

57

Preparation 32

(S)-2-ethylamino-propan-1-ol



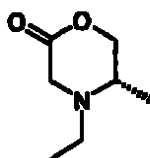
To (S)-(+)-2-amino-1-propanol (5g, 66.5 mmol) dissolved in dichloromethane (100ml) was added
5 acetaldehyde (4.2ml, 73.2 mmol) followed by pre-dried powdered 4A molecular sieves (10g) and the
mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of celite, the pad
washed with dichloromethane, and solvent evaporated to give a clear oil. This oil was dissolved in ethanol
(60ml) and hydrogenated over Pt₂O catalyst (600mg) at a pressure of 30psi H₂ overnight. The reaction
mixture was filtered through a pad of Arbocel, and the solvent was removed by evaporation to give a light
10 brown oil (6.2g).

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.02 (d, 3H), 1.14 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 2H), 3.37-3.52
(m, 2H)

LRMS (APCI⁺), 104 (MH⁺)

15 Preparation 33

(5S)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-one



(S)-2-ethylamino-propan-1-ol (5.7g, 55.2 mmol) was dissolved in toluene (60ml) followed by the addition of
N-ethylisopropylamine (9.6ml, 55.2 mmol) and methyl bromoacetate (5.0ml, 55.2 mmol). The mixture
20 was heated to 50°C overnight. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with water
(100ml) and extracted with CH₂Cl₂ (3x100ml), dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed by
evaporation to give a light brown oil (4.9g). This material was dissolved in CH₂Cl₂ and chromatographed
on an Isco Combiflash Companion autochromatography system (120g SiO₂ column) with a gradient
elution from 100% CH₂Cl₂ to 90:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH. Solvent containing fractions were evaporated
25 to give a golden brown oil (2.9g)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.00-1.10 (m, 6H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.15-3.60 (m, 2H),
3.97-4.06 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H)

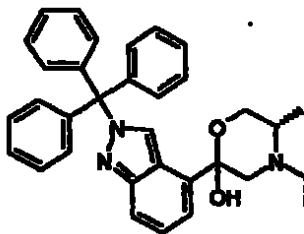
LRMS (APCI⁺), 144 (MH⁺)

30 Preparation 34

(5S)-5-Methyl-4-ethyl-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)-morpholin-2-ol

79
81

58

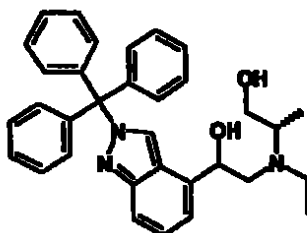


t-butyllithium (1.7M in pentane, 22.8ml, 38.7mmol, 2eq) was added dropwise to a stirring solution of 4-bromo-2-trityl-2H-indazole (8.5g, 19.3 mmol, 1eq; preparation 3) in THF (65ml) maintaining a temperature of -70°C . (5S)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-one (2.8g, 19.3 mmol, 1eq) in THF (20ml) was added immediately and the reaction was allowed to proceed for 30 mins. The reaction was quenched by addition of water (200 ml), allowed to warm to room temperature, and extracted with EtOAc (2x200ml). The organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, evaporated, and flash chromatographed through SiO_2 eluting with a gradient from 50% EtOAc/Pentane to 100% EtOAc yielding 4.0g of a pale yellow solid as a mixture of two diastereoisomers.

10 M/S (APCI-) 260 (M-1)

Preparation 35

(2S)-2-[[2-hydroxy-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)-ethyl]-ethyl-amino]propan-1-ol



15 NaBH_4 (1.2g, 31.8mmol, 4eq) was added to a stirring solution of (5S)-5-Methyl-4-ethyl-2-(2-trityl-2H-indazol-4-yl)-morpholin-2-ol (4.0g, 7.9mmol, 1eq) in EtOH (80ml) and water (20ml) at room temperature, and the reaction was allowed to stir at room temperature for 18h. The reaction was quenched by addition of NH_4Cl (10% w/v aq) (100ml) and extracted with EtOAc (2x200ml). The organics were dried over MgSO_4 , filtered, evaporated, and flash chromatographed on an Isco Combiflash Companion autochromatography system (120g SiO_2 column) eluting with a gradient from 100% EtOAc to 5% MeOH/EtOAc yielding 3.5g of a white solid as a mixture of two diastereoisomers.

20

M/S (APCI+) 507. (MH+)

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : (ppm) : 0.8 (d, 1.5H), 0.83-0.93 (m, 3.0H), 1.01 (t, 1.5H), 2.46-2.99 (m, 5H), 3.18 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10-7.19 (m, 6H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.31-

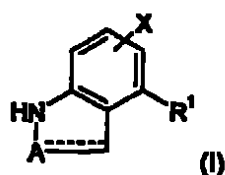
25 7.40 (m, 9H), 7.50 (d, 1H), 8.19 (m, 1H)

80
82

59

Claims

1. Compounds of formula (I)



5 wherein:

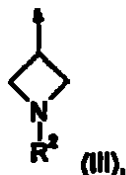
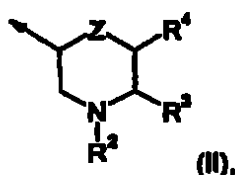
A is selected from N or C=O

X is selected from H, methyl, ethyl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, halo, SCH₃, CN or CF₃

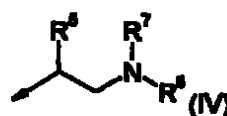
10

----- (the dashed bond in formula (I)) represents a single bond when A is N, and is absent when A is C=O

R¹ is selected from:



and



15

wherein:

Z represents O or CH₂;

20

R² represents H or (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted by (C₁-C₆)alkyl, OR^a, phenyl, or heteroaryl;R³ represents H or (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted by OR^a;

25

R⁴ represents H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ represents H, methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy;

R⁶ represents (C₁-C₆)alkyl;

30

R⁷ represents H or (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from OR^a, phenyl or substituted phenyl;R⁸ represents H, (C₁-C₆)alkyl, phenyl, or (CH₂)phenyl;

35

2X
83

60

wherein heteroaryl means a 5 to 7 membered aromatic ring, containing from 1 to 4 heteroatoms, said heteroatoms each independently selected from O, S and N; said heteroaryl may be optionally substituted with 1 or more substituents selected from (C₁-C₄)alkyl, halo and OR⁸, each substituent may be the same or different; and

5

wherein substituted phenyl means phenyl substituted with 1 or more substituents selected from (C₁-C₄)alkyl, halo and OR⁸, each substituent may be the same or different;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs and prodrugs thereof, with the provisos that:

10

Z is O when A is C=O; and

when A is C=O, X is H and R¹ is (IV), then R⁵ cannot be H.

2. A compound according to claim 1 wherein X is selected from H, OH, F or CN.

15

3. A compound according to claims 1 or 2 wherein R¹ is moiety (II).

4. A compound according to claim 3 wherein Z is O; R² is (C₁-C₄)alkyl; R³ is selected from H or (C₁-C₄)alkyl; and R⁴ is H.

20

5. A compound according to claims 1 or 2 wherein R¹ is moiety (III).

6. A compound according to claim 5 wherein R² is (C₁-C₄)alkyl, optionally substituted by phenyl or heteroaryl.

25

7. A compound according to claims 1 or 2 wherein R¹ is moiety (IV).

8. A compound according to claim 7 wherein A is N; R⁵ is selected from H and methoxy; and R⁷ is selected from H and methyl.

30

9. A compound according to claim 1 selected from:

4-[(2R,5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]-1H-indazole;

4-[1-(2-ethyl)azetidin-3-yl]-1H-indazole;

4-[1-(3-phenylpropyl)azetidin-3-yl]-1H-indazole;

4-(1-propylazetidin-3-yl)-1H-indazole;

35

4-[(2R)-4-propylmorpholin-2-yl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

4-[(2R,5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]-1,3-dihydro-indol-2-one;

N-[2-(1H-indazol-4-yl)ethyl]-N-propylamine;

4-[(2R,5S)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-yl]-1H-indazole; and

4-[(2S,5S)-5-methyl-4-ethylmorpholin-2-yl]-1H-indazole.

40

10. A compound according to any of claims 1 to 9 for use as a medicament.

62
84

11. The use of a compound according to any of claims 1 to 9 in the preparation of a medicament for the treatment of sexual dysfunction.

12. The use according to claim 11 wherein the sexual dysfunction is male erectile dysfunction or female sexual dysfunction.

13. The use of a compound according to any of claims 1 to 9 in the preparation of a medicament for the treatment of depression or psychiatric disorders.

14. The use of a compound according to any of claims 1 to 9 in the preparation of a medicament for the treatment of neurodegeneration.

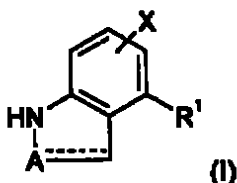
15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 9, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

83
85

Nuevos derivados de indazol e indolona y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a una clase de agonistas de dopamina, más particularmente una clase de agonistas que son selectivos por D3 frente a D2. Estos compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de disfunción sexual, por ejemplo disfunción sexual femenina (DSF), particularmente trastorno de excitación sexual femenina (TESF), trastorno de deseo sexual hipoactivo (TDSH, falta de interés en el sexo), trastorno orgásmico femenino (TOF, incapacidad de alcanzar el orgasmo), y disfunción sexual masculina, particularmente, disfunción eréctil masculina (DEM). La disfunción sexual masculina, como se designa en la presente memoria, se pretende que incluya trastornos eyaculatorios tales como eyaculación precoz, anorgasmia (incapacidad de alcanzar el orgasmo) o trastornos del deseo tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH, falta de interés en el sexo). Estos compuestos son también útiles para tratar trastornos neuropsiquiátricos y trastornos neurodegenerativos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



20 en la que

A se selecciona de N o C=O,

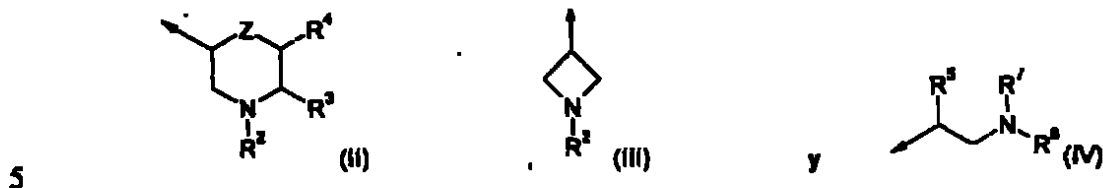
X se selecciona de H, metilo, etilo, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, halo, SCH₃.

84
86

CN o CF₃,

— (el enlace de puntos de la fórmula (I)) representa un enlace sencillo cuando A es N, y está ausente cuando A es C=O,

R¹ se selecciona de:



en las que:

Z representa O o CH₂;

R² representa H o alquilo C₁-C₆; pudiendo estar opcionalmente sustituido dicho alquilo C₁-C₆ con alquilo C₁-C₆, OR⁸, fenilo o heteroarilo;

10 R³ representa H o alquilo C₁-C₆; pudiendo estar opcionalmente sustituido dicho alquilo C₁-C₆ con OR⁸;

R⁴ representa H o alquilo C₁-C₆;

R⁵ representa H, metilo, etilo, metoxi o etoxi;

R⁶ representa alquilo C₁-C₆;

15 R⁷ representa H o alquilo C₁-C₆; pudiendo estar opcionalmente sustituido dicho alquilo C₁-C₆ con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de OR⁸, fenilo o fenilo sustituido;

R⁸ representa H, alquilo C₁-C₆, fenilo o (CH₂)fenilo;

20 en los que heteroarilo significa un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos, estando independientemente seleccionado cada heteroátomo de O, S y N; pudiendo estar opcionalmente sustituido dicho heteroarilo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo y OR⁸, pudiendo ser igual o distinto cada sustituyente; y

87

en los que fenilo sustituido significa fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo y OR^8 , pudiendo ser igual o distinto cada sustituyente,

y sales, solvatos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos, con las condiciones de que Z es O cuando A sea $C=O$; y cuando A es $C=O$, X es H y R^1 es (IV), entonces R^5 no pueda ser H.

A menos que se indique otra cosa, alquilo C_1-C_6 puede ser de cadena lineal o ramificada.

Los grupos heteroarilo adecuados incluyen piridinilo, pirimidinilo,
10 piridazinilo y pirazinilo.

A menos que se indique otra cosa, el término halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

A menos que se indique otra cosa, el término sustituido significa
sustituido con uno o más grupos definidos. En el caso en que los grupos
15 puedan seleccionarse de una serie de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido de los mismos.

Puede prepararse fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de
20 un compuesto de fórmula (I) mezclando conjuntamente soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido deseado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse mediante filtración, o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos
25 que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato,

86
88

aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato,
5 malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrogenofosfato/ dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo,
10 sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I
15 pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido deseado;
- (ii) retirando un grupo protector lábil por ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo una lactona o lactama, utilizando el
20 ácido deseado; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra mediante reacción con un ácido apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal
25 resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse

mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos en el intervalo desde completamente amorfo hasta
5 completamente cristalino. El término "amorfo" designa un estado en el que el material carece de ordenamiento a larga distancia a escala molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiban las propiedades de un
10 sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentar, ocurre un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" designa una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a escala molecular y proporciona un patrón de
15 difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, exhibirán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención pueden existir también en formas no
20 solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

25 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de

26
90

fórmula (I) incluyen los hidratos de los mismos.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es aquel que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados a iones metálicos, véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" de K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de red en los que están próximas a otras moléculas de agua. En hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ión metálico.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está débilmente unido, como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

En adelante en la presente memoria, todas las referencias a compuestos de fórmula I incluyen referencias a las sales y solvatos de los mismos.

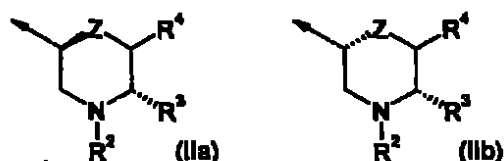
Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I como se definen anteriormente en la presente memoria, incluyendo todos los polimorfos y formas cristalinas de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen a continuación en la presente memoria y compuestos marcados isotópicamente de fórmula I.

Se incluyen en el alcance de la presente invención todos los

83
a1

estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que exhiban más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también sales de adición de ácido o base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo *D*-lactato o *L*-isina, o racémico, por ejemplo *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

Un compuesto de fórmula (I) contiene uno o más átomos de carbono asimétricos, y existe por lo tanto en dos o más formas estereoisoméricas. Además, el experto comprenderá que el resto (II) abarca todas las formas estereoisoméricas y diastereoisoméricas, particularmente:



10

La separación de diastereómeros puede conseguirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado adecuado del mismo. Puede prepararse también un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) a partir del intermedio ópticamente puro correspondiente o mediante resolución, tal como mediante HPLC, del correspondiente racemato utilizando un soporte quiral adecuado, o mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas mediante reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado.

20

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula I, en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número

98
a2

atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{125}I y ^{129}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P y de azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, serán útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, concretamente ^3H , y carbono 14, concretamente ^{14}C , son particularmente útiles con este fin a la vista de su facilidad de incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéutica como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto puede preferirse en ciertas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en

24
a3

los ejemplos y preparaciones adjuntos, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen
5 aquellos en que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO,

Las siguientes realizaciones de la invención están particularmente favorecidas:

Preferiblemente, X se selecciona de H, metilo, OH, OCH₃, F, Cl, CN o
10 CF₃.

Más preferiblemente, X se selecciona de H, OH, F o CN.

Lo más preferiblemente, X es H.

Preferiblemente, el heteroarilo se selecciona de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
15 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo y OR⁸, pudiendo ser igual o diferente cada sustituyente.

Más preferiblemente, el heteroarilo se selecciona de piridinilo y pirimidinilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo y OR⁸, pudiendo ser igual o diferente cada
20 sustituyente.

Lo más preferiblemente, el heteroarilo se selecciona de piridinilo y pirimidinilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de metilo, fluoro, cloro y metoxi, pudiendo ser igual o diferente cada sustituyente.

9.2
94

Cuando R^1 se representa por el resto (II):

Se prefieren los restos (IIa) y (IIb).

Se prefiere particularmente el resto (IIa).

Preferiblemente, Z representa O.

5 Preferiblemente, R^2 representa alquilo C_1-C_6 .

Más preferiblemente, R^2 representa metilo, etilo o propilo.

Lo más preferiblemente, R^2 representa n-propilo.

Preferiblemente, R^3 representa H o alquilo C_1-C_6 .

Más preferiblemente, R^3 representa H, metilo, etilo o propilo.

10 Lo más preferiblemente, R^3 representa H, metilo o etilo.

Preferiblemente, R^4 representa H o alquilo C_1-C_4 .

Más preferiblemente, R^4 representa H, metilo o etilo.

Lo más preferiblemente, R^4 representa H.

15 Cuando R^1 se representa por el resto (III):

Preferiblemente, A es N.

Preferiblemente, R^2 representa alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituido con fenilo o heteroarilo.

20 Más preferiblemente, R^2 representa etilo, propilo o butilo, sustituido opcionalmente cada uno con fenilo.

Lo más preferiblemente, R^2 representa etilo o propilo, sustituido opcionalmente cada uno con fenilo.

Cuando R^1 se representa por el resto (IV):

25 Preferiblemente A es N.

93
26

Preferiblemente R^5 se selecciona de H, metilo y metoxi.

Más preferiblemente, R^5 se selecciona de H y metoxi.

Lo más preferiblemente, R^5 es H.

Preferiblemente R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_4 .

5 Más preferiblemente, R^6 se selecciona de metilo, etilo y n-propilo.

Lo más preferiblemente, R^6 es n-propilo.

Preferiblemente, R^7 se selecciona de H y alquilo C_1-C_3 , pudiendo estar opcionalmente sustituido dicho alquilo C_1-C_3 con 1 ó 2 OR^8 o grupos fenilo.

Más preferiblemente, R^7 se selecciona de H y metilo.

10 Lo más preferiblemente, R^7 es H.

Preferiblemente R^1 se selecciona de los restos (II) y (IV).

Más preferiblemente, R^1 se selecciona de los restos (IIa), (IIb) y (IV).

Lo más preferiblemente, R^1 se selecciona de los restos (IIa) y (IV).

Preferiblemente, R^8 representa H, alquilo C_1-C_4 , fenilo o (CH_2) fenilo.

15 Más preferiblemente, R^8 representa H, metilo o (CH_2) fenilo.

Lo más preferiblemente, R^8 representa H o (CH_2) fenilo.

Se prefieren particularmente compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención ejemplificados en la presente memoria; los más preferidos son:

- 20 4-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]-1H-indazol (ejemplo 1)
4-[1-(2-etil)azetidin-3-il]-1H-indazol (ejemplo 7)
4-[1-(3-fenilpropil)azetidin-3-il]-1H-indazol (ejemplo 10)
4-(1-propilazetidin-3-il)-1H-indazol (ejemplo 13)
4-[(2R)-4-propilmorfolin-2-il]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (ejemplo 14)
25 4-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]-1,3-dihidroindol-2-ona

GA
ab

(ejemplo 17)

N-[2-(1*H*-indazol-4-il)etil]-*N*-propilamina

(ejemplo 18)

4-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-etilmorfolin-2-il]-1*H*-indazol y

4-[(2*S*,5*S*)-5-metil-4-etilmorfolin-2-il]-1*H*-indazol (ejemplos 19 y 20).

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse, de manera conocida, de una serie de modos. Las rutas a continuación ilustran procedimientos de síntesis de compuestos de fórmula (I).

A lo largo de las transformaciones de los siguientes esquemas, puede utilizarse cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado (como se describen en "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Es un grupo protector (PG) de nitrógeno común adecuado para uso en la presente memoria el *terc*-butoxicarbonilo, que se retira fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Es un grupo protector de nitrógeno particularmente adecuado para uso con los indazoles descritos en la presente memoria el trifenilmetilo (trifilo), que se retira fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Es un grupo protector de nitrógeno particularmente adecuado para uso con los indoles descritos en la presente memoria el trisopropilsililo (TIPS), que se retira fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido sulfúrico en un disolvente orgánico tal como diclorometano.

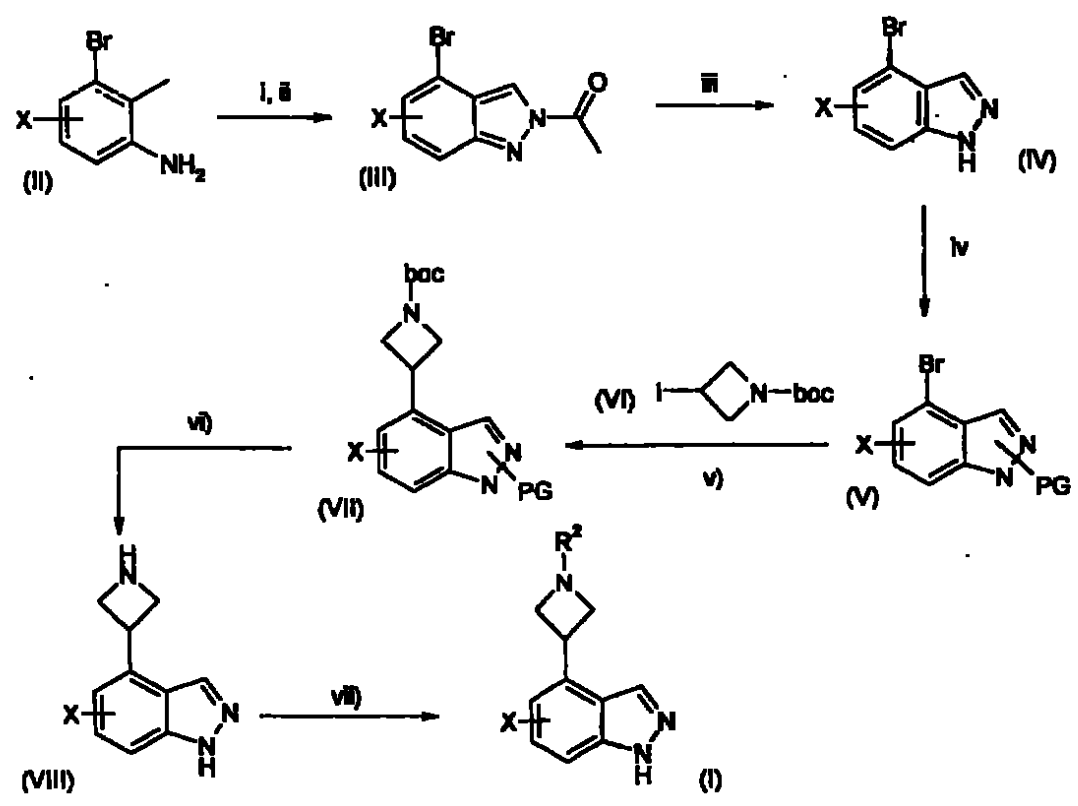
El experto apreciará que, además de grupos protectores de nitrógeno como se discuten anteriormente en la presente memoria, puede ser necesario

95
ax

en diversos momentos durante la síntesis de los compuestos de fórmula I proteger grupos adicionales, tales como, por ejemplo, grupos hidroxí con un grupo protector adecuado, y retirar después el grupo protector. Los procedimientos para la desprotección de cualquier grupo particular dependerán
5 del grupo protector. Para ejemplos de metodología de protección/desprotección, véase "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene y P.G.M. Wuts. Por ejemplo, cuando un grupo hidroxí se protege en forma de un metiléter, las condiciones de desprotección comprenden reflujo en HBr acuoso al 48% durante 1-24 horas, o mediante agitación con tribromuro de
10 boro en diclorometano durante 1-24 horas. Como alternativa, cuando se protege un grupo hidroxí en forma de un benciléter, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 y X son como se definen
15 anteriormente, y A y R^1 son como se describen en la presente memoria, pueden prepararse según el esquema de reacción 1:

96-
98



Esquema 1

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) con i) Ac_2O en presencia de AcOK , seguido de
 5 tratamiento con ii) nitrito de isoamilo. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la anilina (II) con 3 equivalentes de Ac_2O y 1-1,5 equivalentes de AcOK utilizando tolueno como disolvente a 80°C durante 30 minutos, seguido de tratamiento con nitrito de isoamilo (1,5 equivalentes). Los compuestos de fórmula (II) están comercialmente disponibles.

10 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (III) con iii) un ácido adecuado. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de acilindazol (III) en forma de solución en HCl acuoso 5 M tratado con ácido clorhídrico concentrado en exceso a una

99
99

temperatura de 50°C durante 15 minutos, seguido de agitación a 60°C durante 15 minutos.

Los compuestos de fórmula (V), en la que por ejemplo PG es tritilo, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IV) con iv)
5 clorotrifenílmetano o bromotrifenílmetano en presencia de una base. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del indazol (IV) con 1 equivalente de clorotrifenílmetano y 1-3 equivalentes de trietilamina, utilizando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente durante 18 horas.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar
10 compuestos de fórmula (VI) con v) el par Zn/Cu con sonicación, seguido de adición de compuestos de fórmula (V) y un catalizador de paladio y ligando adecuados, y calentamiento a 70°C durante 18 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la azetidina (VI) con el par Zn/Cu al 40% en peso en DMF con sonicación a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido de la
15 adición de 1,05 equivalentes del indazol (V), 0,05 equivalentes de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y 0,1 equivalentes de tri-*o*-furfosfina y calentamiento a 70°C durante 18 horas. Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse como se describe en Synlett 4, 1998, 379.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo
20 reaccionar compuestos de fórmula (VII) con vi) un ácido adecuado, tal como HCl o TFA, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dietiléter a temperatura ambiente o superior, preferiblemente en presencia de un secuestrante de cationes tal como Et₃SiH. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la indazolazetidina (VII) con ácido trifluoroacético en exceso y
25 1,5 equivalentes de Et₃SiH en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 90

98
100

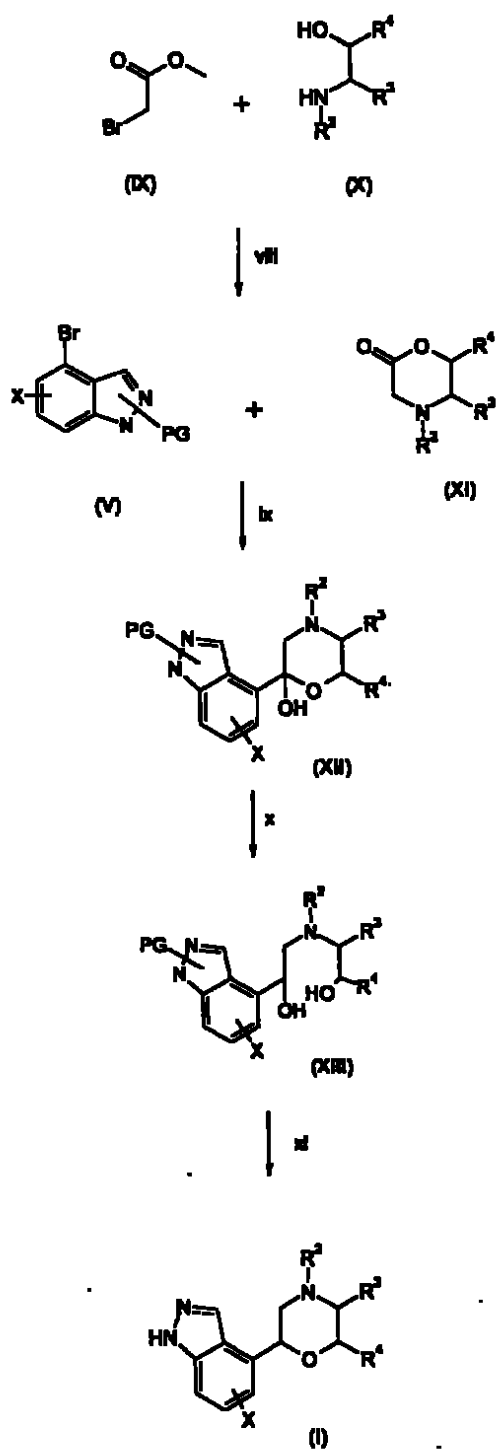
.. minutos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VIII) con vii) 1-5 equivalentes del aldehído requerido en un disolvente adecuado a temperatura ambiente en presencia de 1-5
5 equivalentes de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano, con la adición opcional de ácido acético. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la indazolazetidina (VIII) con 3,1 equivalentes del aldehído y 3,1 equivalentes de triacetoxiborohidruro de
10 sodio en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas.

Los compuestos de fórmula (I), en la que X , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente, y A , R^1 y Z son como se describen en la presente memoria, pueden prepararse según el esquema de reacción 2.

99
101

-17-



Esquema 2

100
102

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IX) con viii) aminoalcoholes de fórmula (X) en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del aminoalcohol (X) con 1-3 equivalentes de trietilamina y 1 equivalente de un compuesto de fórmula (IX), utilizando tolueno como disolvente a temperatura ambiente o superior. Los compuestos de fórmula (IX) están comercialmente disponibles.

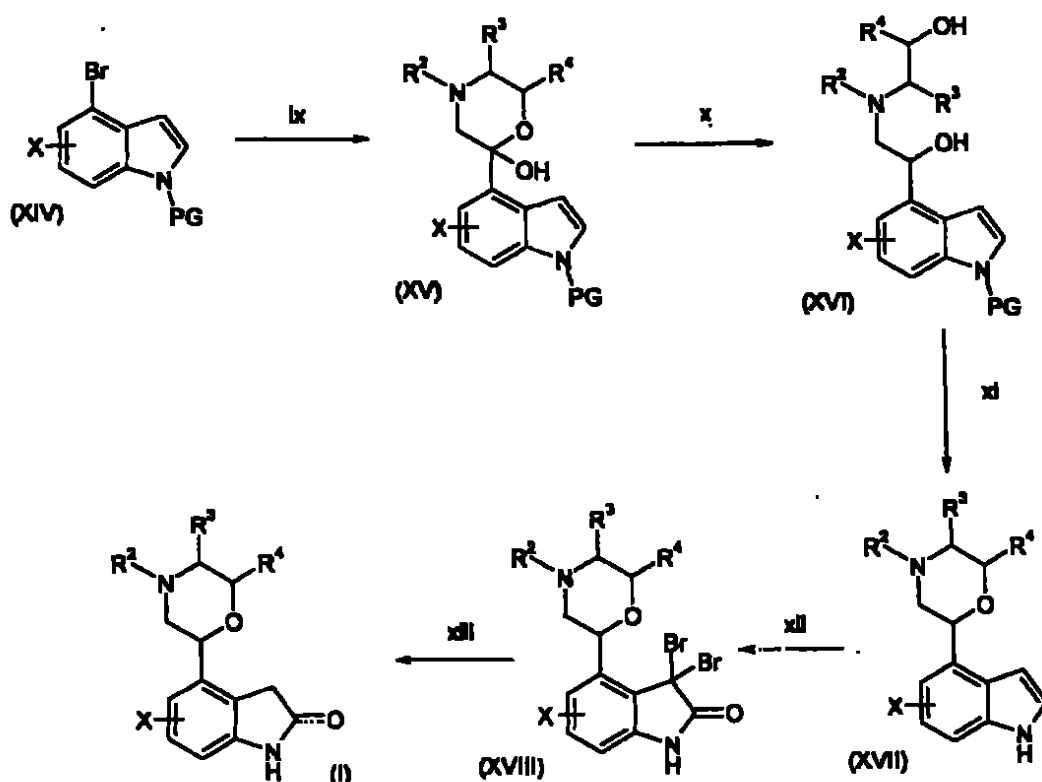
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con ix) un reactivo organometálico formado a partir del bromuro (o yoduro similar) de fórmula (V). Los reactivos organometálicos adecuados incluyen reactivos de Grignard (organomagnésicos) u organolitícos, que pueden prepararse a partir del bromuro mediante intercambio del halógeno por el metal. Las condiciones típicas comprenden la adición de *terc*-butil-litio (1,7 M en pentano) al bromuro (V) en un disolvente éter anhidro tal como tetrahidrofurano a una temperatura inferior a -70°C (para realizar la reacción de intercambio del halógeno por el metal), seguido de adición de la morfolinona (XI).

El morfolinol (XII) puede reducirse al diol (XIII) mediante x) reacción con un agente reductor hidruro, tal como borohidruro de sodio, en un disolvente alcohólico tal como metanol. Las condiciones típicas comprenden la adición de 4 equivalentes del agente reductor al morfolinol (XII) en etanol acuoso a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del diol (XIII) mediante xi) desprotección y ciclación en presencia de un ácido adecuado. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (XIII) y H_2SO_4

concentrado en exceso en diclorometano a temperatura ambiente o superior.

Los compuestos de fórmula (I), en la que X, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente, y A, Z y R¹ son como se describen en la presente memoria, pueden prepararse según el esquema de reacción 3.



5

Esquema 3

Los compuestos de fórmula (XIV), en la que por ejemplo PG es TIPS, pueden prepararse a partir de 4-bromoindol mediante reacción con un haluro de triisopropilsililo en presencia de una base adecuada. Las condiciones típicas comprenden la adición de la base a 4-bromoindol en THF como disolvente, a temperatura reducida, seguido de la adición de cloruro de triisopropilsililo y después calentamiento a reflujo. El 4-bromoindol está comercialmente disponible.

10

102
104

Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con ix) un reactivo organometálico formado a partir del bromuro de fórmula (XIV). Los reactivos organometálicos adecuados incluyen reactivos de Grignard (organomagnésicos) u organolitícos, que pueden prepararse a partir del bromuro mediante intercambio del halógeno por el metal. Las condiciones típicas comprenden la adición de *terc*-butil-litio (1,7 M en pentano) al bromuro (XIV) en un disolvente éter anhidro tal como tetrahidrofurano a una temperatura inferior a -70°C (para realizar la reacción de intercambio del halógeno por el metal), seguido de la adición de la morfolinona (XI).

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse mediante reducción del morfolinol (XV) mediante x) reacción con un agente reductor hidruro, tal como borohidruro de sodio, en un disolvente alcohólico tal como metanol. Las condiciones típicas comprenden la adición de 4 equivalentes del agente reductor al morfolinol (XV) en etanol acuoso a temperatura ambiente.

Los indoles de fórmula (XVII) pueden prepararse a partir del diol (XVI) mediante xi) desprotección y ciclación en presencia de un ácido adecuado. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (XVI) y H_2SO_4 concentrado en exceso en diclorometano a temperatura ambiente o superior.

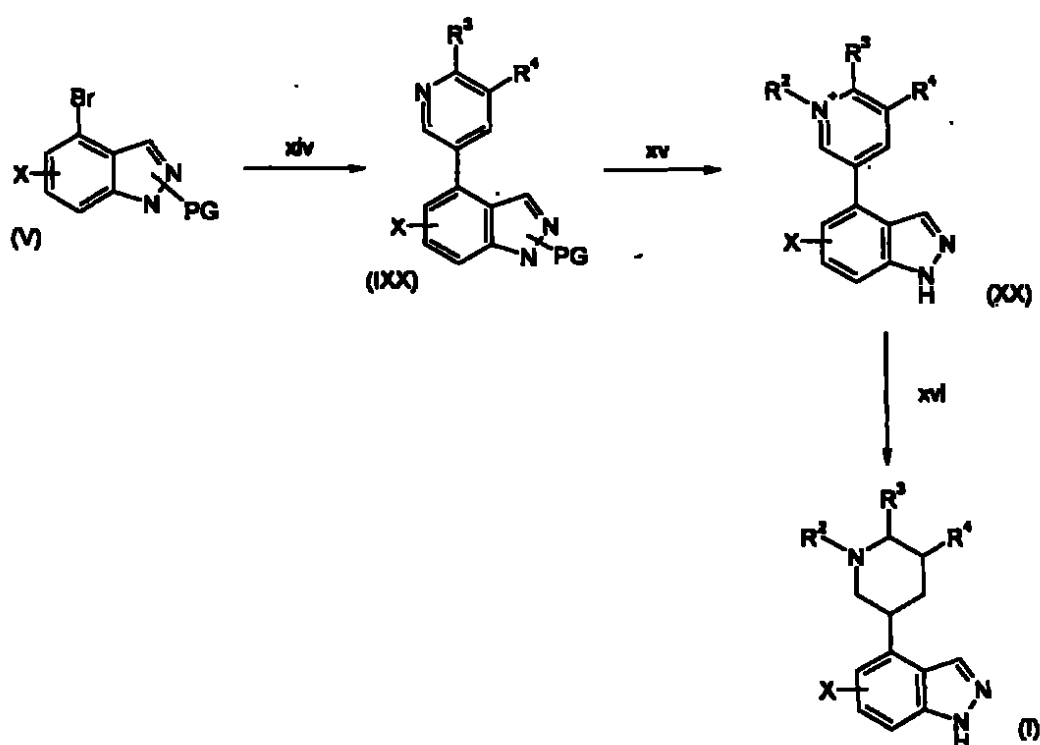
Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse a partir de indoles de fórmula (XVII) mediante (xii) adición de tribromuro de piridinio en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden añadir 3 equivalentes de tribromuro de piridinio al indol de fórmula (XVII) en *terc*-butanol a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de

103
105

compuestos de fórmula (XVIII) mediante xii) adición de cinc en polvo en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden añadir 10 equivalentes de cinc en polvo al compuesto de fórmula (XVIII) en ácido acético glacial a temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), en la que X, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente y A, Z y R¹ son como se describen en la presente memoria, pueden prepararse según el esquema de reacción 4.



Esquema 4

- 10 Los compuestos de fórmula (IXX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) mediante xiv) reacción con 3-piridilboranos (o ácido bórico similar) en presencia de una base adecuada y un catalizador de paladio adecuado. Las condiciones típicas comprenden la adición del 3-piridilborano a un compuesto de fórmula (V) en tolueno/etanol como disolvente, en presencia

de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y carbonato de sodio, seguido de calentamiento a reflujo. Están comercialmente disponibles ejemplos de 3-piridilboranos (o ácidos bóricos similares).

Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse a partir de
5 compuestos de fórmula (IXX) mediante xv) adición de un yoduro de alquilo. Las condiciones típicas comprenden la adición del yoduro de alquilo a un compuesto de fórmula (IXX) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y después calentamiento a reflujo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de
10 compuestos de fórmula (XX) mediante xvi) hidrogenación. Las condiciones típicas comprenden hidrogenación de un compuesto de fórmula (XX), a presión elevada, en un disolvente adecuado tal como etanol, en presencia de un catalizador adecuado tal como PtO_2 .

Todas las reacciones anteriores y preparaciones de nuevos materiales
15 de partida utilizados en los procedimientos anteriores son convencionales y los reactivos y las condiciones de reacción apropiados por su actividad o preparación, así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la técnica con referencia a los precedentes bibliográficos y a los ejemplos y preparaciones adjuntos.

20 Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agonistas selectivos de D3 en el tratamiento de estados patológicos. Existe una serie de compuestos con actividad como agonistas de D2 y D3; sin embargo, el uso de dichos compuestos está asociado a un gran número de efectos secundarios, incluyendo náuseas, emesis, síncope, hipotensión y bradicardia, algunos de los
25 cuales son causa de serias preocupaciones.

LOS
10X

Se mantenía anteriormente que la eficacia de los compuestos de la técnica anterior se basaba en su capacidad de agonizar D2; sin embargo, el agonismo de D2 está implicado como causa de los efectos secundarios detallados anteriormente.

5 La presente invención proporciona una clase de agonistas selectivos de D3. Afortunadamente, estos se han encontrado eficaces, reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios asociados a los compuestos no selectivos de la técnica anterior.

En consecuencia, un aspecto adicional de la invención proporciona un
10 compuesto de fórmula (I) para uso como medicamento.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para tratar disfunción sexual, disfunción sexual femenina, incluyendo trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual femenina, trastorno orgásmico femenino y trastorno de dolor sexual; disfunción eréctil masculina,
15 hipertensión, neurodegeneración, depresión y trastornos psiquiátricos.

En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de disfunción sexual.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de
20 disfunción sexual masculina, particularmente disfunción eréctil masculina. La disfunción eréctil masculina (DEM), conocida por otro lado como trastorno eréctil masculino, se define como:

*"la incapacidad de conseguir y/o mantener una erección del pene para una actividad sexual satisfactoria" (NIH Consensus Development Panel
25 on Impotence, 1993)*

Se ha estimado que la prevalencia de la disfunción eréctil (DE) de todos los grados (impotencia mínima, moderada y completa) es de un 52% en hombres de 40 a 70 años de edad, con tasas más altas en los mayores de 70 (Melman *et al.*, 1999, J. Urology, 161, pág. 5-11). La afección tiene un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida del individuo y su pareja, dando como resultado a menudo ansiedad y tensión aumentadas, lo que conduce a depresión y baja autoestima. Aunque hace dos décadas la DEM era considerada principalmente un trastorno psicológico (Benet *et al.*, 1994, Comp. Ther. 20: 669-673), es conocido ahora que para la mayoría de los individuos existe una causa orgánica subyacente. Como resultado, se ha progresado mucho en la identificación del mecanismo de erección normal del pene y las patofisiologías de la DEM.

La erección del pene es un evento hemodinámico que depende del equilibrio de contracción y relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y los vasos del pene (Lerner *et al.*, 1993, J. Urology, 149, 1256-1255). El músculo liso del cuerpo cavernoso se designa también en la presente memoria como músculo liso corporal o en el sentido plural cuerpos cavernosos. La relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso conduce a un flujo aumentado de sangre hacia los espacios trabeculares de los cuerpos cavernosos, causando que se expandan contra la túnica circundante y compriman las venas de drenaje. Esto produce una gran elevación de la presión sanguínea que da como resultado una erección (Naylor, 1998, Br. J. Urology, 81, 424-431).

Los cambios que ocurren durante el proceso eréctil son complejos, y requieren un alto grado de control coordinado que implica los sistemas nerviosos periférico y central y el sistema endocrino (Naylor, 1998, Br. J.

107
109

Urology, 81, 424-431). La contracción del músculo liso corporal se modula por la innervación noradrenérgica simpática mediante la activación de adrenoceptores α_1 postsinápticos. La DEM puede estar asociada a un aumento del tono del músculo liso endógeno del cuerpo cavernoso. Sin embargo, el

5 proceso de relajación del músculo liso corporal está parcialmente mediado por neurotransmisión no adrenérgica no colinérgica (NANC). Existe una serie de otros neurotransmisores NANC encontrados en el pene, distintos de NO, tales como péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y péptido intestinal vasoactivo (VIP). El principal factor relajante responsable de mediar esta

10 relajación es el óxido nítrico (NO), que se sintetiza a partir de L-arginina mediante la óxido nítrico sintasa (NOS) (Taub *et al.*, 1993, Urology, 42, 698-704). Se cree que la reducción del tono muscular del músculo liso corporal puede ayudar al NO a inducir la relajación del cuerpo cavernoso. Durante la

15 excitación sexual en los hombres, se libera NO de las neuronas y el endotelio y se une a y activa la guanilato ciclasa soluble (sGC) localizada en las células de músculo liso y el endotelio, conduciendo a una elevación de los niveles de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular. Esta elevación del GMPc conduce a una relajación del cuerpo cavernoso debido a una reducción de la concentración de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) mediante mecanismos

20 desconocidos que se cree que implican la activación de proteína quinasa G (posiblemente debido a la activación de bombas de Ca^{2+} y canales de K^+ activados por Ca^{2+}).

Se han identificado múltiples sitios potenciales en el sistema nervioso central para la modulación del comportamiento sexual. Los neurotransmisores

25 clave se cree que son serotonina, norepinefrina, oxitocina, óxido nítrico y

dopamina. Al imitar las acciones de uno de estos neurotransmisores clave, puede ajustarse la función sexual. Los receptores D3 de dopamina se expresan casi exclusivamente en el área límbica del cerebro, regiones implicadas en los procesos de recompensa, emocionales y cognitivos.

- 5 Sin ligarse a teoría alguna, parece que "debido a su papel en el control de la actividad locomotora, la integridad de la ruta dopaminérgica nigrostriatal es también esencial para la presentación de comportamiento copulatorio. De algún modo, más específico de la función sexual, es probable que la dopamina pueda desencadenar la erección del pene al actuar sobre las neuronas
- 10 oxitocinérgicas localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo, y quizás, sobre el núcleo parasimpático sacro proeréctil en la médula espinal". Parece ahora que el sitio significativo es D3, y no D2 como se había pensado anteriormente.

En esencia, D3 es un iniciador del comportamiento sexual.

- 15 En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la disfunción eréctil.

- Los pacientes con DEM de leve a moderada deberían beneficiarse del tratamiento con los compuestos según la presente invención, y los pacientes
- 20 con DEM grave pueden responder también. Sin embargo, las investigaciones iniciales sugieren que la tasa de respuesta de pacientes con DEM leve, moderada y grave puede ser mayor con una combinación de agonista selectivo de D3/inhibidor de PDE5. DEM leve, moderada y grave serán términos conocidos por el experto en la técnica, pero puede encontrarse una guía en
- 25 The Journal of Urology, vol. 151, 54-61 (ene 1994).

609
111

Las investigaciones iniciales sugieren que los grupos de pacientes con DEM citados a continuación deberían beneficiarse del tratamiento con un agonista selectivo de D3 y un PDE5i (u otra combinación indicada a continuación en la presente memoria). Estos grupos de pacientes, que se describen con más detalle en Clinical Andrology, vol. 23, nº 4, pág. 773-782 y el capítulo 3 del libro de I. Eardley y K. Sethia, "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management", publicado por Mosby-Wolfe, son los siguientes: disfunción sexual psicogénica, orgánica, vascular, endocrinológica, neurogénica, arteriogénica, inducida por fármacos (iactogénica) y disfunción sexual relacionada con factores cavernosos, particularmente causas venogénicas.

En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento en combinación con un inhibidor de PDE5 para el tratamiento de disfunción eréctil.

Los inhibidores de PDE5 adecuados se describen en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de disfunción sexual femenina (DSF), particularmente trastorno de la excitación sexual femenina (TESF), trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH, falta de interés en el sexo), TESH con TDSH concomitante y trastorno orgásmico femenino (TOF, incapacidad de conseguir orgasmos).

Según la invención, la DSF puede definirse como la dificultad o incapacidad de una mujer de encontrar satisfacción en la expresión sexual. La DSF es un término colectivo para varios trastornos sexuales femeninos diversos (Leiblum S.R. (1998)- "Definition and classification of female sexual

110
112

disorders", Int. J. Impotence Res. 10, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999) "Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options". Urology, 54, 385-391). La mujer puede tener falta de deseo, dificultad con la excitación o el orgasmo, dolor en el coito o una
5 combinación de estos problemas. Varios tipos de enfermedades, medicaciones, lesiones o problemas psicológicos pueden causar la DSF. Los tratamientos en desarrollo están dirigidos a tratar subtipos específicos de DSF, predominantemente trastornos del deseo y la excitación.

Las categorías de la DSF se definen mejor contrastándolas con las fases
10 de la respuesta sexual femenina normal: deseo, excitación y orgasmo (Leiblum, S.R. (1998) "Definition and classification of female sexual disorders". Int. J. Impotence Res. 10, S104-S106). El deseo o la libido es el motor de la expresión sexual. Sus manifestaciones incluyen a menudo pensamientos sexuales en compañía de una pareja interesada o ante exposición a otros
15 estímulos eróticos. La excitación es la respuesta vascular a la estimulación sexual, un componente importante de la cual es la congestión genital, e incluye lubricación vaginal aumentada, elongación de la vagina y sensación/sensibilidad genital aumentada. El orgasmo es la liberación de la tensión sexual que ha culminado durante la excitación.

20 Por tanto, la DSF ocurre cuando una mujer tiene una respuesta inadecuada o insatisfactoria en cualquiera de estas fases, habitualmente deseo, excitación u orgasmo. Las categorías de la DSF incluyen trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastornos orgásmicos y trastornos de dolor sexual. Aunque los compuestos de la
25 invención mejorarán la respuesta genital a la estimulación sexual (como en el

trastorno de la excitación sexual femenino), al hacerlo pueden mejorar también el dolor, incomodidad y malestar asociados al coito y tratar así otros trastornos sexuales femeninos.

5 El trastorno del deseo sexual hipoactivo está presente si una mujer no tiene o tiene poco deseo sexual, y no tiene o tiene pocos pensamientos o fantasías sexuales. Este tipo de DSF puede estar causado por bajos niveles de testosterona, debido a menopausia natural o a menopausia quirúrgica. Otras causas incluyen enfermedad, medicaciones, fatiga, depresión y ansiedad.

10 El trastorno de la excitación sexual femenina (TESF) se caracteriza por una respuesta genital inadecuada a la estimulación sexual. Los genitales no experimentan la congestión que caracteriza la excitación sexual normal. Las paredes vaginales están mal lubricadas, de modo que el coito es doloroso. Los orgasmos pueden estar impedidos. El trastorno de excitación puede estar causado por niveles reducidos de estrógenos en la menopausia o después del

15 parto y durante la lactancia, así como por enfermedades con componentes vasculares tales como diabetes y aterosclerosis. Otras causas resultan del tratamiento con diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos, por ejemplo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o agentes antihipertensivos.

20 Los trastornos de dolor sexual (incluye dispareunia y vaginismo) se caracterizan por dolor como resultado de la penetración, y pueden estar causados por medicamentos que reducen la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria intestinal o problemas del tracto urinario.

25 Como se ha discutido anteriormente, se cree que el D3 es un iniciador

del comportamiento sexual. El clítoris se considera un homólogo del pene (Levin, R.J. (1991) Exp. Clin. Endocrinol. 98, 61-69); el mismo mecanismo que proporciona una respuesta eréctil en el hombre produce un aumento del flujo sanguíneo genital en la mujer, con un efecto asociado sobre la DSF. Además,
5 hay cambios en la proceptividad y receptividad.

Por tanto, según un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de disfunción sexual femenina, más particularmente trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación
10 sexual femenina, trastorno orgásmico femenino y trastorno de dolor sexual.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento o la profilaxis de trastorno de la excitación sexual femenina (TESF), TESF con trastorno del deseo sexual hipoactivo concomitante, trastorno orgásmico y trastorno del deseo sexual hipoactivo, y lo más preferiblemente, en
15 el tratamiento o la profilaxis del trastorno de la excitación sexual femenina.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de un sujeto con trastorno de la excitación sexual femenina y trastorno del deseo sexual hipoactivo concomitante.

El Manual diagnóstico y estadístico (DSM) IV de la American Psychiatric
20 Association define el trastorno de excitación sexual femenino (TESF) por ser:

"...una incapacidad persistente o recurrente de alcanzar o mantener hasta la terminación de la actividad sexual una adecuada respuesta de excitación sexual de lubricación-tumefacción. El trastorno debe causar un notable malestar o dificultades interpersonales..."

25 La respuesta de excitación consiste en vasocongestión de la pelvis,

13
15

lubricación vaginal y expansión y tumefacción de los genitales externos. El trastorno causa notable malestar y/o dificultades interpersonales.

El TESH es un trastorno sexual altamente prevalente que afecta a mujeres pre-, peri- y postmenopáusicas (terapia de sustitución hormonal (HRT)). Está asociado a trastornos concomitantes tales como depresión,
5 enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos urogenitales (UG).

Las consecuencias principales del TESH son falta de congestión/tumefacción, falta de lubricación y falta de sensación genital agradable. Las consecuencias secundarias del TESH son deseo sexual
10 reducido, dolor durante el coito y dificultades para conseguir un orgasmo.

Se ha planteado recientemente la hipótesis de que existe una base vascular para al menos una parte de pacientes con síntomas de TESH (Goldstein et al., Int. J. Impot. Res. 10, S84-S90, 1998), con datos animales que apoyan esta opinión (Park et al., Int. J. Impot. Res. 9, 27-37, 1997).

15 R.J. Levin nos enseña que debido a que "...los genitales masculinos y femeninos se desarrollan embriológicamente a partir del tejido común primordial, que se argumenta que las estructuras genitales masculinas y femeninas son homólogas entre sí. Por tanto, el clítoris es el homólogo del pene y los labios son homólogos del saco escrotal..." (Levin, R.J. (1991), Exp.
20 Clin. Endocrinol. 98, 61-69).

Los fármacos candidatos para tratar TESH que están en investigación por su eficacia, son principalmente terapias de disfunción eréctil que promueven la circulación en los genitales masculinos.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos por
25 proporcionar un medio para restaurar una respuesta de excitación sexual

normal, es decir, flujo sanguíneo genital aumentado que conduce a congestión vaginal, clitoridea y labial. Esto dará como resultado una lubricación vaginal aumentada mediante transudación plasmática, flexibilidad vaginal aumentada y sensibilidad genital aumentada. Por tanto, la presente invención proporciona un
5 medio para restaurar, o potenciar, la respuesta de excitación sexual normal.

Por tanto, según un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastorno de excitación sexual femenina y el trastorno de excitación sexual femenina con trastorno de deseo sexual
10 hipoactivo concomitante.

Por genitales femeninos se quiere indicar en la presente memoria: "los órganos genitales consisten en un grupo interno y otro externo. Los órganos internos están situados en la pelvis, y consisten en ovarios, trompas uterinas, útero y vagina. Los órganos externos son superficiales al diafragma urogenital y
15 por debajo del arco pélvico. Comprenden el monte de Venus, los labios mayores y los labios menores, el clitoris, el vestíbulo, el bulbo del vestíbulo y las glándulas vestibulares mayores" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13th American Edition).

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en las siguientes
20 subpoblaciones de pacientes con DSF: mujeres jóvenes, ancianas, premenopáusicas, perimenopáusicas, postmenopáusicas con o sin terapia de sustitución hormonal.

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en pacientes con DSF que surge por:

25 i) Etiologías vasculogénicas, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares

15
117

o ateroscleróticas, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión, radiación y traumatismo perineal, lesión traumática del sistema vascular pudendal iliohipogástrico.

- 5 ii) Etiologías neurogénicas, tales como lesiones de médula espinal o enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, diabetes, parkinsonismo, accidentes cerebrovasculares, neuropatías periféricas, traumatismo o cirugía pélvica radical.
- 10 iii) Etiologías hormonales/endocrinas, tales como disfunción del eje hipotalámico/pituitario/gonádico o disfunción de los ovarios, disfunción del páncreas, castración quirúrgica o médica, deficiencia de andrógenos, altos niveles en circulación de prolactina, por ejemplo hiperprolactinemia, menopausia natural, insuficiencia ovárica prematura, hiper- e hipotiroidismo.
- 15 iv) Etiologías psicogénicas, tales como depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad, depresión postnatal/tristeza puerperal, problemas emocionales y relacionales, ansiedad de actuación, desacuerdo marital, actitudes disfuncionales, fobias sexuales, inhibición religiosa o experiencias traumáticas pasadas.
- 20 v) Disfunción sexual inducida por fármacos como resultado de terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otras terapias antidepresivas (tranquilizantes tricíclicos y principales), terapias antihipertensivas, fármacos simpato líticos, terapia crónica de píldoras anticonceptivas orales.

25 Los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento de la depresión.

Los receptores D3 de dopamina se expresan casi exclusivamente en el área límbica del cerebro, regiones implicadas en los procesos de recompensa, emocionales y cognitivos. El tratamiento crónico con varias clases de antidepresivos es conocido por aumentar la expresión de D3 en el área límbica, y los efectos antidepresivos de la desipramina pueden ser bloqueados por sulprida (antagonista de D2/D3) cuando se inyecta en el núcleo accumbens (área rica en D3), pero no en el núcleo caudado/putamen (área rica en receptores D2 de dopamina). Además, se observaron efectos antidepresivos en modelos preclínicos de depresión y en pacientes tratados con pramipexol, un agonista de D2/D3 que prefiere D3. La información disponible sugiere que los receptores D3 median la actividad antidepresiva, y que los agonistas selectivos del receptor D3 representan una nueva clase de fármacos antidepresivos. Puesto que los antidepresivos son conocidos por ser eficaces en otros trastornos psiquiátricos, los agonistas de D3 tendrían el potencial de tratar enfermedades psiquiátricas.

Las afecciones adecuadas incluyen depresión (por ejemplo, depresión en pacientes con cáncer, depresión en pacientes con Parkinson, depresión post-infarto de miocardio, depresión sintomática subsindrómica, depresión en mujeres infértiles, depresión mayor, depresión inducida por abuso a menores, depresión post-parto y síndrome del viejo cascarrabias), trastornos depresivos mayores de episodio único o recidivantes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar temprano o retardo psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento de apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión

pediátrica; trastornos bipolares o depresión maniaca, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de conducta; trastorno de comportamiento disruptivo; tricotilomanía, cleptomanía, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH); trastornos de comportamiento

5 asociados a retardo mental, trastorno autístico; trastorno de la personalidad límite; trastorno de la personalidad por evitación; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo fobias animales específicas, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo,

10 trastornos de estrés incluyendo trastorno por estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; labilidad emocional, llanto patológico; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos ilusorios, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos

15 psicóticos con ilusiones o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos del ánimo psicóticos tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del ánimo asociados a trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada a trastorno bipolar; trastornos del ánimo asociados a esquizofrenia; trastornos alimentarios (por

20 ejemplo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad; trastornos del movimiento tales como acinesias, discinesias, incluyendo discinesias paroxísmicas familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis y síndrome acinético-rígido; trastornos del movimiento extrapiramidales tales como trastornos del movimiento inducidos por

25 medicación, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome

148
120

maligno inducido por neurolépticos, distonia aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación; dependencias y adicciones químicas (por ejemplo, dependencias o adicciones a alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, nicotina o fenobarbital) y adicciones del comportamiento tales como adicción al juego; trastornos oculares tales como glaucoma y retinopatía isquémica; trastornos del sueño (cataplexia) y shock.

En una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión o trastornos psiquiátricos.

Las afecciones depresivas y trastornos psiquiátricos adecuados se describen anteriormente.

En una realización adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención tienen también utilidad en el tratamiento de neurodegeneración; las fuentes de neurodegeneración incluyen envenenamiento por neurotoxina; pérdida de visión causada por neurodegeneración de la ruta visual, tal como por apoplejía en la ruta visual, por ejemplo en retina, nervio óptico y/o lóbulo occipital; convulsiones epilépticas; y por alteración de los niveles de glucosa y/o suministro de oxígeno al cerebro.

Las afecciones relacionadas con la neurodegeneración incluyen síndrome de las piernas inquietas, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, lesión cognitiva leve, síndrome de Down, apoplejía, hemorragia

119
121

cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, delirio, demencia, declive cognitivo relacionado con la edad (DCRE) y trastornos amnésicos y otros cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, trastornos de memoria, pérdida de la función ejecutora, demencia vascular, demencias de origen mixto vascular y degenerativo, demencia asociada a enfermedad de Parkinson, demencia asociada a parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada a degeneración cortical basal, demencia multiinfarto, demencia 10 alcohólica u otras demencias relacionadas con fármacos, demencia asociada a tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada a enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia relacionada con VIH o SIDA, enfermedad de Alzheimer de tipo cuerpos de Lewy difusos, demencias frontotemporales con parkinsonismo 15 (DFTP), traumatismo cerebral, lesión de médula espinal, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, discinesia asociada a terapia de agonista de dopamina, retardo mental, trastornos de aprendizaje, incluyendo trastorno de lectura, trastorno de matemáticas o un 20 trastorno de expresión escrita; declive cognitivo relacionado con la edad, trastornos amnésicos, parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesias tardías y trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos.

En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el 25 tratamiento de neurodegeneración.

120
122

Las afecciones neurodegenerativas adecuadas se describen anteriormente.

Además de su papel en el tratamiento de disfunción sexual, depresión, neurodegeneración y trastornos psiquiátricos, es probable que los compuestos
5 de la presente invención sean eficaces en una serie de indicaciones adicionales.

En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, eyaculación precoz, obesidad, dolor de cabeza en
10 racimo, migraña, dolor, trastornos endocrinos (por ejemplo hiperprolactinemia), vasoespasmo (particularmente en los vasos cerebrales), ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal (que implican cambios en la motilidad y la secreción), síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, tricotilomanía y hemicrania paroxísmica crónica, dolor de cabeza
15 (asociado a trastornos vasculares).

Ha de apreciarse que todas las referencias en la presente memoria a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

ENSAYO DE AGONISTA de D3/D2

Puede determinarse la actividad en el receptor D3 de dopamina
20 utilizando los procedimientos descritos en el documento WO 2004/052372. Utilizando este ensayo, todos los compuestos de la presente invención exhiben una potencia funcional en el receptor D3, expresada como CE50, menor de 1000 nM y una selectividad de 10 veces por D3 frente a D2. La selectividad se calcula como el valor de CE50 de D2 dividido entre el valor de CE50 de D3.
25 Cuando el valor de CE50 de D2 era >10.000, se utilizó en el cálculo un valor de

121
123

10.000.

El compuesto del ejemplo 13 tiene una potencia funcional en el receptor D3, expresada como CE50, de 38 nM, con una Emax (valor de respuesta máxima) de 74% (respecto al efecto máximo del agente patrón pramipexol).

5 Frente al receptor D2, este compuesto proporcionó sólo un 28% de respuesta (respecto al efecto máximo de pramipexol) a 10.000 nM.

Los agentes activos auxiliares adecuados para uso en las combinaciones de la presente invención incluyen:

- 10 1) Prostaglandinas de origen natural o sintéticas o ésteres de las mismas. Las prostaglandinas adecuadas para uso en la presente memoria incluyen compuestos tales como alprostadi, prostaglandina E₁, prostaglandina E₀, 13,14-dihidrop α -prostaglandina E₁, prostaglandina E₂, eprostinol, prostaglandinas naturales, sintéticas y semisintéticas y derivados de las mismas, incluyendo las descritas en los documentos
15 WO 00/033825 y/o US 6.037.346, expedidos el 14 de marzo de 2000, incorporados todos a la presente memoria como referencia, PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF_{1 α} , α ,19-hidroxi-PGA₁, 19-hidroxi-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hidroxi-PGA₂, 19-hidroxi-PGB₂, PGE₃ α , carboprost trometamina, dinoprost trometamina, dinoprostona, lipoprost, gemeprost, metenoprost, sulprostuna, tiaprost y moxisilato.
20 2) Compuestos antagonistas de receptor α -adrenérgico, también conocidos como α -adrenoceptores o α -receptores o α -bloqueantes. Los compuestos adecuados para uso en la presente memoria incluyen: los bloqueantes de receptor α -adrenérgico tales como los
25 descritos en la solicitud PCT WO 99/30697, publicada el 14 de junio

122
124

de 1998, cuyas descripciones respecto a receptores α -adrenérgicos se incorporan a la presente memoria como referencia e incluyen bloqueantes selectivos de adrenoceptor α_1 o adrenoceptor α_2 y bloqueantes no selectivos de adrenoceptor, los bloqueantes de adrenoceptor α_1 adecuados incluyen: fentolamina, mesilato de fentolamina, trazodona, alfuzosín, indoramina, naftopidil, tamsulosín, dapiprazol, fenoxibenzamina, idazoxán, efaraxán, yohimbina, alcaloides rauwolfia, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosín, terazosín, abanoquil y prazosín; bloqueantes de tipo bloqueante α_2 del documento US 6.037.346 [14 de marzo de 2000], dibenamina, tolazolina, trimazosín y dibenamina; receptores α -adrenérgicos como se describen en las patentes de EE.UU.: 4.188.390, 4.026.894, 3.511.836, 4.315.007, 3.527.761, 3.997.666, 2.503.059, 4.703.063, 3.381.009, 4.252.721 y 2.599.000, cada una de las cuales se incorpora a la presente memoria como referencia; los bloqueantes de adrenoceptores α_2 incluyen: clonidina, papaverina, clorhidrato de papaverina, opcionalmente en presencia de un agente cariotónico tal como pirxamina.

3) Compuestos donantes de NO (agonistas de NO). Los compuestos donantes de NO adecuados para uso en la presente memoria incluyen nitratos orgánicos, tales como mono-, di- o trinitratos o ésteres de nitrato orgánico, incluyendo trinitrato de glicerilo (también conocido como nitroglicerina), 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritritilo, nitroprusiato de sodio (SNP), 3-morfolinosidnonimina molsidomina, S-

125
123

- nitroso-*N*-acetilpenicilamina (SNAP), S-nitroso-*N*-glutation (SNO-GLU), *N*-hidroxi-L-arginina, nitrato de amilo, linsidomina, clorhidrato de linsidomina, (SIN-1) S-nitroso-*N*-cisteína, diolatos de diacenio (NONOatos), dinitrato de 1,5-pentano, L-argineno, ginseng, dátíl de azufaífa, molsidomina, Re-2047, derivados nitrosilados de maxisillito tales como NMI-678-11 y NMI-937 como se describen en la solicitud PCT publicada WO 00/12075.
- 5
- 4) Abridores o moduladores de canal de potasio. Los abridores/moduladores de canal de potasio adecuados para uso en la presente memoria incluyen nicorandil, cromocalim, levromacalim, 10 lemacalim, pinacidil, cliazoxida, minoxidil, caribdotoxina, gliburida, 4-aminopiridina y BaCl₂.
- 5) Agentes vasodilatadores. Los agentes vasodilatadores adecuados para uso en la presente memoria incluyen nimodepina, pinacidil, 15 cicandelato, isoxsuprina, cloroprumazina, Rec 15/2739 y trazodona;
- 6) Agonistas de tromboxano A₂.
- 7) Agentes activos del SNC.
- 8) Alcaloides de comezuelo. Se describen alcaloides de comezuelo adecuados en la patente de EE.UU. 6.037.346, expedida el 14 de 20 marzo de 2000, e incluyen acetergamina, brazergolina, bromergurida, cianergolina, delorgotril, disulergina, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, etisulergina, lergotril, lisérgida, mesulergina, metérgolina, metérgotamina, nicérgolina, pergolida, propisérgida, protergurida y tergurida.
- 25 9) Compuestos que modulan la acción de factores naturéticos, en

126

particular factor naturético auricular (también conocido como péptido naturético auricular), factores naturéticos de tipo B y tipo C tales como inhibidores de endopeptidasa neutra.

- 5 10) Compuestos que inhiben la enzima convertora de angiotensina tales como enapril, e inhibidores combinados de enzima convertora de angiotensina y endopeptidasa neutra tales como omapatrilat.
- 11) Antagonistas de receptor de angiotensina tales como losartán.
- 12) Sustratos para la NO-sintasa, tales como L-arginina.
- 13) Bloqueantes de canal de calcio, tales como amlodipina.
- 10 14) Antagonistas de receptores de endotelina e inhibidores de enzima convertora de endotelina.
- 15) Agentes reductores del nivel de colesterol, tales como estatinas (por ejemplo atorvastatina/Lipotor (marca comercial)) y fibratos.
- 15 16) Agentes antiplaquetas y antitrombóticos, por ejemplo tPA, uPA, warfarina, hirudina y otros inhibidores de trombina, inhibidores de factor de activación de tromboplastina, heparina.
- 17) Agentes sensibilizadores de insulina, tales como rezulina y agentes hipoglucémicos tales como glipizida.
- 18) Inhibidores de acetilcolinesterasa tales como donezipil.
- 20 19) Agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos.
- 20) Moduladores de receptor de estrógeno y/o agonistas de estrógeno y/o antagonistas de estrógeno, preferiblemente raloxifeno o lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y sales farmacéuticamente aceptables de los
25 mismos, cuya preparación se detalla en el documento WO 96/21656.

125
127

- 21) Un inhibidor de PDE, más particularmente un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7 u 8, preferiblemente un inhibidor de PDE2 o PDE5, y lo más preferiblemente un inhibidor de PDE5 (véase a continuación en la presente memoria), dichos inhibidores tienen preferiblemente una
- 5 CI50 frente a la enzima respectiva de menos de 100 nM (con la condición de que los inhibidores de PDE3 y 4 se administren sólo por vía tópica o mediante inyección al pene).
- 22) Proteína intestinal vasoactiva (VIP), mimético de VIP, análogo de VIP, más particularmente mediado por uno o más de los subtipos de
- 10 receptor VIP VPAC1, VPAC o PACAP (péptido activador de adenilato ciclasa de pituitaria), uno o más de un agonista de receptor de VIP o un análogo de VIP (por ejemplo, Ro-125-1553) o un fragmento de VIP, uno o más de un antagonista de α -adrenoceptor en combinación con VIP (por ejemplo, Invicorp, Aviptadil).
- 15 23) Un agonista o modulador de receptor de melanocortina (particularmente del subtipo MC3 o MC4) o potenciador de melanocortina, tal como melanotano II, PT-14, PT-141 o compuestos reivindicados en los documentos WO 09964002, WO 00074679, WO 09955679, WO 00105401, WO 00058361, WO 00114879, WO
- 20 00113112, WO 09954358.
- 24) Un agonista, antagonista o modulador de receptor de serotonina, más particularmente agonistas, antagonistas o moduladores de receptores 5HT1A (incluyendo VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, incluyendo los descritos en los documentos WO 09902159,
- 25 WO 00002550 y/o WO 00028993.

126
128

- 25) Un agente de sustitución de testosterona (incluyendo deshidroandrostendiona), testosterona (Tostrelle), dihidrotestosterona o un implante de testosterona.
- 5 26) Agente de terapia de sustitución de hormona estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (concretamente en combinación), o estrógeno y metiltestosterona (por ejemplo HRT, especialmente Premarin, Cenestin, estrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Estraderm TTS, Estraderm Matrix, dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, 10 Premique, Estratest, Estratest HS, tibolona).
- 27) Un modulador de transportadores de noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tal como bupropión, GW-320659.
- 28) Un agonista y/o modulador de receptor purinérgico.
- 29) Un antagonista de receptor de neuroquinina (NK), incluyendo los 15 descritos en el documento WO 09964008.
- 30) Un agonista, antagonista o modulador de receptor de opiáceos, preferiblemente agonistas del receptor ORL-1.
- 31) Un agonista, antagonista o modulador de receptores de oxitocina, preferiblemente un agonista o modulador selectivo de oxitocina.
- 20 32) Moduladores de receptores cannabinoides.
- 33) Un inhibidor de SEP (SEPi), por ejemplo un SEPi que tenga una CI_{50} de menos de 100 nM, más preferiblemente de menos de 50 nM. Preferiblemente, los inhibidores de SEP según la presente invención tienen una selectividad de más de 30 veces, más preferiblemente de 25 más de 50 veces, por SEP frente a la endopeptidasa neutra NEP EC

129
129

3.4.24.11 y a la enzima convertora de angiotensina (ACE). Preferiblemente, el SEPI tiene también una selectividad mayor de 100 veces frente a la enzima convertora de endotelina (ECE).

- 5 34) Un antagonista o modulador de receptor de NPY (particularmente de subtipo Y1 e Y5).
- 35) Un antagonista o modulador de globulina de unión a hormona sexual que inhibe la unión de estrógenos y/o andrógenos.
- 36) Un inhibidor de arginasa II.
- 10 37) Un agonista, antagonista o modulador de receptores de vasopresina; preferiblemente selectivo del receptor V1a.
- 38) Un inhibidor de PDE5. Los inhibidores de PDE5 adecuados incluyen: 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), particularmente citrato de sildenafil; (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-15 351 o tadalafil); 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 20 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida (TA-1790), 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-25 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-

128
130

ii)etil]-4-propoxibencenosulfonamida (DA 8159) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

39) Un agonista selectivo de receptor D4 de dopamina tal como 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol (ABT724).

5 Por referencia cruzada en la presente memoria a compuestos contenidos en patentes y solicitudes de patente que pueden utilizarse según la invención, los inventores quieren indicar los compuestos terapéuticamente activos como se definen en las reivindicaciones (particularmente en la reivindicación 1) y en los ejemplos específicos (todos los cuales se incorporan
10 a la presente memoria como referencia).

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse simultánea, separada o secuencialmente.

Deben evaluarse las propiedades biofarmacéuticas de los compuestos de fórmula I, tales como solubilidad y estabilidad en solución (con el pH),
15 permeabilidad, etc., para seleccionar la forma de dosificación y vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención pretendidos para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de aglomerados sólidos, polvos o películas
20 mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Pueden utilizarse secado por microondas o por radiofrecuencia con este fin.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros
25 fármacos (o en cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se

129
13

administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual, mediante las que el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos, o polvos; pastillas masticables (incluyendo rellenas de líquido), chicles; geles; formas de

132

dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas
5 blandas, o duras (preparadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse también mediante la reconstitución
10 de un sólido, por ejemplo a partir de un saquito.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación-rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

15 Para las formas de dosificación en comprimido, el fármaco puede, dependiendo de las dosis, constituir desde 1% en peso hasta 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente desde 5% en peso hasta 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen
20 almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poli(vinilpirrolidona), metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá desde 1% en peso hasta 25% en
25 peso, preferiblemente desde 5% en peso hasta 20% en peso de la forma de

137
133

dosificación.

Los aglutinantes se utilizan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas
5 naturales y sintéticas, poli(vinilpirrolidona), almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de
10 calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos pueden comprender también opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silico y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender desde 0,2% en peso hasta 5% en peso del
15 comprimido, y los deslizantes pueden comprender desde 0,2% en peso hasta 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos contienen también generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato
20 de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente desde 0,25% en peso hasta 10% en peso, preferiblemente desde 0,5% en peso hasta 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

25 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de

132
134

fármaco, desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente 0% en peso hasta aproximadamente 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de disgregante y desde aproximadamente 0,25% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las mezclas de comprimido o porciones de mezclas pueden granularse alternativamente en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extrusionarse antes de la compresión. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas consumibles orales para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación en película fina plegable solubles en agua o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas, y comprenden típicamente un compuesto de fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula I puede ser soluble en agua o insoluble. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente desde 1% en peso hasta

135
135

80% en peso, más típicamente desde 20% en peso hasta 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede estar en forma de perlas
5 multiparticuladas.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos, y está típicamente presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

10 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimulantes de la salivación, agentes refrigerantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.

15 Las películas según la invención se preparan típicamente secando por evaporación películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte de apoyo o papel pelable. Esto puede hacerse en una estufa o túnel de secado, típicamente un secador de recubrimiento combinado, o mediante liofilización o vacío.

20 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los
25 fines de la invención en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Los detalles de

13A
136

otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Pharmaceutical Technology On-line 25(2), 1-14, de Verma *et al.*, (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento
5 WO 00/35298.

Los compuestos de la invención pueden también administrarse directamente a la corriente sanguínea, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal,
10 intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de
15 tamponación (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una solución estéril no acuosa o en una forma secada para utilizar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles,
20 por ejemplo mediante liofilización, puede realizarse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula I utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes
25 potenciadores de la solubilidad.

125
137

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención
5 pueden formularse en forma de una suspensión o de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito de implante, que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas cargadas
10 con fármaco poli(ácido d/láctico-coalicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas con este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos finos, aderezos, espumas, películas, parches dérmicos,
15 obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. Pueden utilizarse también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase por ejemplo J. Pharm. Sci. 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

20 Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microagujas o exenta de aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación
25 modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada,

136
138

dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solos, en una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o en una partícula de componentes mixtos, por ejemplo mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) con un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.

El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para suministro mediante inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituration apropiado, tal como molido a chorro en espiral, molido a chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador de la actividad tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que utilice la electrodinámica para producir una niebla fina puede contener desde 1 µg hasta 20 mg del compuesto de la invención por operación, y el volumen de operación puede variar desde 1 µl hasta 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, a aquellas formulaciones de la invención pretendidas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad

128
140

medida. Las unidades según la invención se disponen típicamente para administrar una dosis o "ráfaga" medida de ... a μg del compuesto de fórmula I. La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de μg a ... mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas según sea apropiado.

10 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también
15 directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbente, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas,
20 lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero, tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelano, junto con un conservante, tal
25 como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones pueden suministrarse

139
141

también mediante iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular/auricular pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

5 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de
10 administración citados anteriormente.

Se encuentra, por ejemplo, que los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y las vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la
15 ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, concretamente como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más habitualmente utilizadas con estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

20 Ya que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado
25 para la coadministración de las composiciones.

100
142

Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I según la invención, y medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de lámina metálica dividida. Es un ejemplo de dicho kit el paquete blíster familiar utilizado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con el denominado recordatorio.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones;

15	α_D	rotación óptica a 587 nm
	Ac ₂ O	anhídrido acético
	IQPA	ionización química a presión atmosférica
	Arbacel®	agente de filtración
	a	ancho
20	Boc	tert-butoxicarbonilo
	Bu	butilo
	Celite	agente de filtración
	CDCl ₃	cloroformo-d1
	CD ₃ OD	metanol-d4
25	δ	desplazamiento químico

124
143

	d	doblete
	dd	doble doblete
	DCM	diclorometano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	eq	equivalentes (molares)
	IEP	ionización por electropulverización
	Et	etilo
	AcOEt	acetato de etilo
10	h	horas
	HCl	cloruro de hidrógeno
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	EMAR	espectro de masas de alta resolución
	IPA	alcohol isopropílico
15	AcOK	acetato de potasio
	m	multiplete
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	EM	espectro de masas
20	min	minutos
	RMN	resonancia magnética nuclear
	c	cuartete
	t.a.	temperatura ambiente
	s	singlete
25	sat.	saturado

142
144

	t	triplete
	td	triplete de dobletes
	Tf	trifluorometanosulfonilo
	TFA	ácido trifluoroacético
5	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	triisopropilsililo
	TLC/tc	cromatografía en capa fina

Los espectros de ¹H-RMN (resonancia magnética nuclear) fueron consistentes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón_H campo abajo del tetrametilsilano, utilizando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ej.: s singlete, d doblete, t triplete, c cuartete, m multiplete, a ancho. Las siguientes abreviaturas se han utilizado para disolventes comunes: CDCl₃, deuterocloroformo; DMSO, dimetilsulfóxido. La abreviatura kPa significa kilopascal y EMBR significa espectrometría de masas de baja resolución. Cuando se ha utilizado cromatografía en capa fina (TLC), designa TLC en gel de sílice utilizando placas de gel de sílice 60 F₂₅₄. R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida entre la distancia recorrida por el frente de disolvente en una placa TLC.

20 **Ejemplos 1 a 2**

4-[(2R,5S)-5-Metil-4-propil-morfolino-2-il]-1H-Indazol y 4-[(2S,5S)-5-metil-4-propil-morfolino-2-il]-1H-Indazol

Se añadió H₂SO₄ concentrado (9 ml) a (2S)-2-[[2-hidroxi-2-(2-tritil-2H-indazol-4-il)etil](propil)amino]propan-1-ol (660 mg, 1,3 mmol, preparación 7) en CH₂Cl₂ (12 ml) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente

132
145

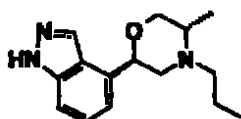
-61-

durante 3 h. Se alcalinizó después la mezcla de reacción a pH 8 mediante la adición cuidadosa de NH_3 0,880, se extrajo con AcOEt (2 x 100 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó este material mediante cromatografía
5 ultrarrápida en una columna de SiO_2 con elución en gradiente de 100% de CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 98/2/0,5, proporcionando 230 mg de una mezcla de diastereómeros en forma de un aceite marrón.

Se separó una muestra de esta mezcla (150 mg), mediante HPLC en una columna Chiralpak AD-H, a un caudal de 15 ml/min con una fase móvil de
10 50% de MeOH/EtOH, proporcionando

Diastereómero 1

4-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]-1*H*-indazol



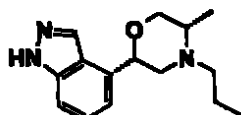
38 mg, tiempo de retención 4,8 min, aceite transparente.

15 EM (IEP+) 260 (MH+).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,9 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,4-1,7 (m, 2H), 2,2-2,35 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,75-2,9 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,9-5,0 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,2 (s, 1H).

20 Diastereómero 2:

4-[(2*S*,5*S*)-5-Metil-4-propilmorfolin-2-il]-1*H*-indazol



146

50 mg, tiempo de retención 6,6 min, sólido blanco.

EM (IEP+) 260 (MH+) 282 (MNa+).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 0,9 (t, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,45-1,65 (m, 2H),
2,3-2,5 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,0 (m, 1H),
5 4,9-5,0 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,2 (s, 1H).

Ejemplos 3 y 4

4-[(2*R*)-4-Propilmorfolin-2-il]-1*H*-indazol y 4-[(2*S*)-4-propilmorfolin-2-il]-1*H*-indazol



10 Se añadió H₂SO₄ concentrado (25 ml) a 2-[(2-hidroxietyl)(propil)amino]-1-(2-tritil-2*H*-indazol-4-il)etanol (1,10 g, 2,17 mmol, preparación 9) en CH₂Cl₂ (20 ml) a t.a., y se agitó durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo, se alcalinizó a pH 8 mediante la cuidadosa adición de NaOH acuoso 2,5 N y se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos,
15 se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó este material mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO₂ eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 0,880 95/5/0,5, proporcionando 300 mg (48%) de la mezcla racémica en forma de un vidrio amarillo.

Se resolvió el racemato en una columna Chiralpack AD utilizando
20 hexano:IPA 80:20 con 0,1% de modificador dietilamina como fase móvil, proporcionando:

Enantiómero 1

Tiempo de retención: 7,3 min.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ_H 0,85 (t, 3H), 1,35-1,55 (m, 2H), 2,0-2,4

195
147

(m, 4H), 2,7-3,0 (m, 2H), 3,65-3,8 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,0-13,1 (s a, 1H).

Análisis elemental:

$C_{14}H_{18}N_3O \cdot 0,5 \text{ MeOH}$ requiere C 66,64%, H 8,10%, N 16,1%.

5 Encontrado: C 66,95%, H 8,4%, N 15,7%.

EM (IQPA+) 246 (MH+).

EMAR 246,1598.

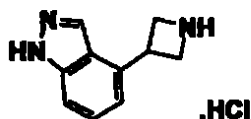
Enantiómero 2

Tiempo de retención: 13,0 min.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ_H 0,85 (t, 3H), 1,35-1,55 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 4H), 2,7-3,0 (m, 2H), 3,65-3,8 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,0-13,1 (s a, 1H).

Ejemplo 5

Clorhidrato de 4-azetidín-3-il-1H-indazol



15

Se trató 3-(2-tritil-2H-indazol-4-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 0,9 mmol; preparación 10) con una solución de HCl 1 M en Et_2O , y se agitó a t.a. durante 18 h. Se evaporó el disolvente, se trituró el sólido resultante con Et_2O (3 x 50 ml) y se secó el sólido resultante a vacío, proporcionando un sólido naranja pálido del compuesto del título (180 mg, 88%).

20

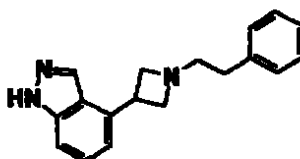
EM (IEP+) 174 (MH+).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ_H 4,4-4,6 (m, 4H), 4,7-4,8 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,35 (s, 1H).

126
148

Ejemplo 6

4-[1-(2-Feniletíl)azetidín-3-il]-1H-indazol



Se combinó una parte de la mezcla bruta de trifluoroacetato de 4-
5 azetidín-3-il-1H-indazol de la preparación 11 (1 g, que contiene aprox. 230 mg
de la azetidina deseada, 1,3 mmol, 1 eq) con fenilacetaldehído (470 μ l, 4,0
mmol, 3,1 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (850 mg, 4 mmol, 3 eq) y CH_2Cl_2
(10 ml), y se agitó a t.a. durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el
material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 con
10 un eluyente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 95/5/0,5, proporcionando 150 mg
(41%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

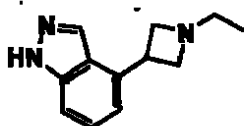
EM (IQPA+) 278 (MH+), 300 (MNa+).

EM (IQPA-) 276 (M-1).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 2,7-2,9 (m, 4H), 3,3-3,45 (m, 2H), 3,9-4,0
15 (m, 2H), 4,1-4,25 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,15-7,45 (m, 7H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 7

4-(1-Etilazetidín-3-il)-1H-indazol



Se combinó una parte de la mezcla bruta de trifluoroacetato de 4-
20 azetidín-3-il-1H-indazol de la preparación 11 (1 g, que contiene aprox. 230 mg
de la azetidina deseada, 1,3 mmol, 1 eq) con acetaldehído (230 μ l, 4,0 mmol,

127
149

3,1 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (850 mg, 4 mmol, 3,1 eq) y CH_2Cl_2 (10 ml), y se agitó a t.a. durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 con un eluyente en gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 97/3/0,5 a 95/5/0,5, proporcionando 100 mg del compuesto del título parcialmente purificado en forma de un aceite marrón claro. Éste se purificó adicionalmente mediante HPLC en un sistema HPLC automatizado.

Columna Phenomenex Luna C18(2) 150 x 15 mm (10 micrómetros de tamaño de partícula, porosidad 100 Å) que utiliza un eluyente de dos disolventes de acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,1) [disolvente A] y acetonitrilo [disolvente B]. Se usa un gradiente de disolvente a un caudal de 20 ml/min como en la tabla siguiente:

Tiempo (min)	%B
0	5
0,6	5
9,5	95
10,5	95
10,6	5
12	5

Esto proporcionó 90 mg de un aceite transparente del compuesto del título parcialmente purificado, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 con un eluyente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 90/10/1, proporcionando 40 mg (15%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

EM (IQPA+) 202 (MH+).

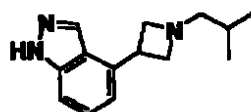
148
150

EM (IQPA-) 200 (M-1).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 1,05 (t, 3H), 2,65 (c, 2H), 3,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,3-7,5 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 8

5 4-(1-isobutylazetidin-3-il)-1H-indazol



Se combinó una parte de la mezcla bruta de trifluoroacetato de 4-azetidin-3-il-1H-indazol de la preparación 11 (800 mg, que contienen aprox. 180 mg de la azetidina deseada, 1,0 mmol, 1 eq) con isobutiraldehído (290 μl , 3,1 mmol, 3,1 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (660 mg, 3,1 mmol, 3,1 eq) y CH_2Cl_2 (8 ml), y se agitó a t.a. durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 con un eluyente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 96/4/0,5, proporcionando 100 mg de material parcialmente purificado en forma de un aceite marrón.

Se purificó adicionalmente utilizando el mismo sistema HPLC automatizado que en el ejemplo 7. El material resultante se purificó adicionalmente a través de una almohadilla de SiO_2 con un eluyente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 90/10/1, proporcionando 50 mg (21%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

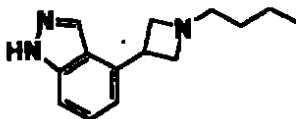
20 EM (IEP+) 230 (MH+).

EM (IEP-) 228 (M-1).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 0,9 (d, 6H), 1,7-1,8 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 3,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,3-7,55 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 9

4-(1-Butilazetidin-3-il)-1H-indazol



Se combinó una parte de la mezcla bruta de trifluoroacetato de 4-
 5 azetidin-3-il-1H-indazol de la preparación 11 (1 g, que contiene aprox. 230 mg
 de la azetidina deseada, 1,3 mmol, 1 eq) con butiraldehído (360 µl, 4,0 mmol,
 3,1 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (850 mg, 4 mmol, 3,1 eq) y CH₂Cl₂ (10
 ml), y se agitó a t.a. durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el
 material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO₂ con
 10 un eluyente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 0,880 98/2/0,5 a 96/4/0,5,
 proporcionando 100 mg de material parcialmente purificado en forma de un
 aceite marrón claro. Se purificó éste adicionalmente utilizando el mismo
 sistema HPLC automatizado que en el ejemplo 7. La purificación adicional en
 una columna de SiO₂ con un eluyente de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 0,880 90/10/1
 15 proporcionó 60 mg (20%) del compuesto del título en forma de un aceite
 transparente.

EM (IEP+) 230 (MH+).

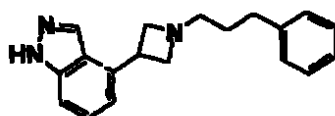
EM (IEP-) 228 (M-1).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H 0,9 (t, 3H), 1,3-1,5 (m, 4H), 2,6 (t, 2H),
 20 3,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,3-7,55 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 10

4-[1-(3-Fenilpropil)azetidin-3-il]-1H-indazol

150
152



Se combinó una parte de la mezcla bruta de trifluoroacetato de 4-azetidin-3-il-1H-indazol de la preparación 11 (700 mg, que contienen aprox. 161 mg de la azetidina deseada, 0,9 mmol, 1 eq) con 3-fenilpropionaldehído (370 μ l, 2,8 mmol, 3 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (600 mg, 2,8 mmol, 3 eq) y CH_2Cl_2 (5 ml), y se agitó a t.a. durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 con un eluyente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 97/3/0,5, proporcionando 100 mg (37%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro.

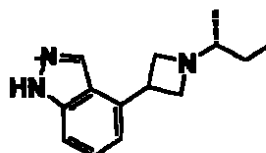
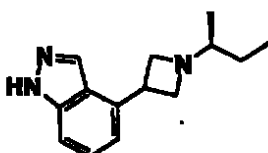
10 EM (IEP+) 292 (MH+).

EM (IEP-) 290 (M-1).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 1,65-1,8 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 4H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 8H), 8,05 (s, 1H).

15 Ejemplos 11 y 12

4-{1-[(1S)-1-Metilpropil]azetidin-3-il}-1H-indazol y 4-{1-[(1R)-1-metilpropil]azetidin-3-il}-1H-indazol



Se combinó una parte de la mezcla bruta de trifluoroacetato de 4-azetidin-3-il-1H-indazol de la preparación 11 (900 mg, que contienen aprox. 210 mg de la azetidina deseada, 1,2 mmol, 1 eq) con 2-butanona (330 μ l, 3,6 mmol,

153

3 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (760 mg, 3,6 mmol, 3 eq) y CH_2Cl_2 (5 ml), y se agitó a t.a. durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 con un eluyente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 0,880 97/3/0,5, proporcionando 130 mg de
5 mezcla racémica en forma de un aceite marrón claro.

Se separó este material mediante HPLC en una columna Chiralpack AD-H (250 x 21,2 mm) con una fase móvil de MeOH:EtOH 50:50 a un caudal de 10 ml/min, proporcionando:

Enantiómero 1

10 25 mg de aceite transparente.

Tiempo de retención= 5,1 min.

EM (IEP+) 230 (MH+).

EM (IEP-) 228 (M-1).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 0,9 (t, 3H), 1,0 (d, 3H), 1,5-1,7 (m, 1H),
15 2,2-2,3 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 7,0 (d, 1H),
7,3-7,45 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

Enantiómero 2

36 mg de aceite transparente.

Tiempo de retención= 5,8 min.

20 EM (IEP+) 230 (MH+).

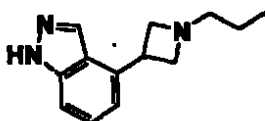
EM (IEP-) 228 (M-1).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 0,9 (t, 3H), 1,0 (d, 3H), 1,5-1,7 (m, 1H),
2,2-2,3 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 7,0 (d, 1H),
7,3-7,45 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

152
154

Ejemplo 13

4-(1-Propilazetidín-3-il)-1H-Indazol



Se agitaron 3-(2-tritil-2H-indazol-4-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo
5 (3,45 g, 6,6 mmol, preparación 10), TFA (15 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) a t.a. durante
una noche. Se retiró el disolvente a vacío, proporcionando un aceite marrón
oscuro. Se disolvió este material en CH₂Cl₂ y se trató con propionaldehído (974
μl, 13,4 mmol, 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,84 g, 13,4 mmol, 2 eq),
y se dejó agitar a t.a. durante 4 h. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el
10 material mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO₂ con un
eluyente de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 0,880 97/3/0,5, proporcionando 900 mg de
material con el grupo protector tritilo aún unido. Se disolvió este material (900
mg, 1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se trató con TFA (4 ml) y Et₃SiH (470 μl, 2,9
mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el
15 material mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO₂ con un
eluyente de AcOEt/MeOH/NH₃ 0,880 96/4/0,5, proporcionando 180 mg (13%)
del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

EM (IEP+) 216 (MH+).

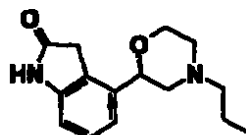
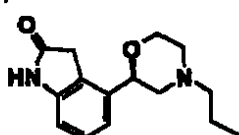
EM (IEP-) 214 (M-1).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H 0,95 (t, 3H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,55 (t, 2H),
3,3-3,4 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,1-4,25 (m, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 2H),
8,05 (s, 1H).

153

Ejemplos 14 y 15

4-[(2R)-4-Propilmorfolin-2-il]-1,3-dihidro-2H-Indol-2-ona y 4-[(2S)-4-propilmorfolin-2-il]-1,3-dihidro-2H-Indol-2-ona



- 5 Se añadió en porciones cinc en polvo (1,37 g, 21,1 mmol, 10 eq) a una solución del producto de la preparación 16 (880 mg, 2,1 mmol) en ácido acético glacial (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante 1 h, después se retiró el ácido acético a vacío y se repartió el residuo bruto entre AcOEt (100 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se
- 10 separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta un aceite marrón. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en SiO₂ dos veces, eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ 0,880 97/3/0,3, proporcionando 135 mg de material racémico en forma de un sólido beige (25%
- 15 para dos etapas desde el material de la preparación 15).

EM (IQPA+)= 261 (MH⁺), (IQPA-): 259 (M-1)

- RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 0,91 (t, 3H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,09 (t, 1H), 2,22 (td, 1H), 2,34 (t, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,82 (td, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 8,07
- 20 (s a, 1H).

Se dividió el racemato en sus enantiómeros separados utilizando una columna Chiralpak AS-H con un caudal de 20 ml/min y eluyendo con metanol/etanol 50/50.

134
156

Enantiómero 1:

Tiempo de retención= 4,6 min, ~100% de e.e.

EM (IQPA+)= 261 (MH+), (IQPA-)= 259 (M-1).

RMN (400 MHz, CDCl₃) ~ como anteriormente.

5 **Análisis elemental:**

C₁₅H₂₀N₂O₂·0,2 H₂O requiere C 68,3%, H 7,8%, N 10,6%. Encontrado: C 68,2%, H 7,6%, N 10,6%.

Enantiómero 2:

Tiempo de retención= 6,5 min, ~100% de e.e.

10 EM (IQPA+)= 261 (MH+), (IQPA-)= 259 (M-1).

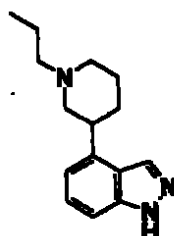
RMN (400 MHz, CDCl₃) ~ como anteriormente.

Análisis elemental:

C₁₅H₂₀N₂O₂·0,5 H₂O requiere C 68,9%, H 7,9%, N 10,4%. Encontrado: C 68,7%, H 7,7%, N 10,3%.

15 **Ejemplo 16**

4-(1-Propilpiperidin-3-Il)-1H-Indazol



Se hidrogenó a t.a. y a 414 kPa durante 16 h una solución del producto de la preparación 19 (1,17 g, 3,21 mmol) en MeOH (20 ml) con PtO₂ (150 mg).

20 Se filtró cuidadosamente el catalizador a través de una capa de Arbocel® en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida utilizando DCM/MeOH 95/5 como

157

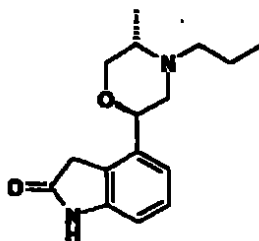
eluyente. Esto proporcionó 550 mg (71%) del compuesto del título en forma de una espuma beige.

EM (IQPA+)= 244 (MH+), (IQPA-)= 242 (M-1).

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 0,97 (t, 3H), 1,91-2,02 (m, 3H), 2,11 (d, 1H),
5 2,24 (d, 1H), 2,50-2,65 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,73-3,83
(m, 2H), 4,16-4,27 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,46 (s, 1H),
10,66 (s a, 1H).

Ejemplo 17

4-[(2R,5S)-5-Metil-4-propilmorfolin-2-il]-1,3-dihidroindol-2-ona



10

Se añadió H₂SO₄ concentrado (2 ml por matraz). a una solución de 4-{1-
hidroxi-2-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]propilamino[etil]}-1,3-dihidroindol-2-ona (1,1
g, 3,7 mmol) en CH₂Cl₂ seco (9 ml) dividida en tres matraces. Se agitó la
mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 min, después se enfrió
15 a 0°C. Se inactivó después cada reacción con NH₄OH (ac) y los contenidos se
combinaron y se extrajeron con CH₂Cl₂ (4 x 75 ml). Se secaron los extractos
orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta
sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice, eluyendo
con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95/5/0,5 a 90/10/1. Se combinaron las fracciones
20 relevantes y se evaporaron hasta sequedad. El residuo permaneció impuro, de
modo que se volvió a purificar por cromatografía sobre sílice eluyendo con

158
158

CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 96/4/0,25. Se combinaron las fracciones relevantes y se evaporaron hasta sequedad, proporcionando una goma beige (748 mg). Se separó este material mediante HPLC en una columna Chiralpak AS-H, elución isocrática con EtOH/MeOH (50:50) a un caudal de 18 ml/min, proporcionando
5 el diastereómero deseado (187 mg, 36%, tiempo de retención: 7,75 min) en forma de un sólido beige.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90/10/1: R_f = 0,46.

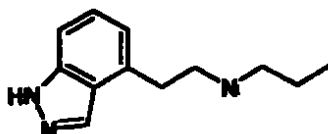
EM: IQPA+ 275 (MH⁺).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 (t, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,59
10 (s, 2H), 3,86 (dd, 1H), 4,61 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,18 (s a, 1H).

Análisis elemental: +0,10 H₂O, PM total = 276,2.

Ejemplo 18

15 *N*-[2-(1*H*-Indazol-4-il)etil]-*N*-propilamina



Al éster *tert*-butílico del ácido [2-(1-acetil-1*H*-indazol-4-il)etil]propilcarbámico (2,5 g, 7,23 mmol) disuelto en HCl ac 6 N (25 ml) se le añadió gota a gota HCl conc. (25 ml) a 60°C. Se agitó la reacción a 60°C
20 durante 1 h. Se añadió dioxano (50 ml), seguido de la cuidadosa adición de hielo. Se extrajo la mezcla con diclorometano (200 ml). Se alcalinizó a fase acuosa mediante la cuidadosa adición de NH₃ 0,880 ac. (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml) y después con AcOEt (3 x 200 ml). Se secaron

157
139

las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando 1,4 g de un aceite marrón. Se disolvió el residuo en $\text{AcOEt/MeOH/NH}_4\text{OH}$ 91:9:1 y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de SiO_2 , eluyendo con $\text{AcOEt/MeOH/NH}_4\text{OH}$ 91:9:1, proporcionando un aceite amarillo pálido (800 mg). Se purificó adicionalmente este material por HPLC en una columna Phenomenex Gemini con fase móvil: 0,05% de DEA en CH_3CN , proporcionando el producto en forma de un aceite transparente (540 mg), tiempo de retención 4,032 min.

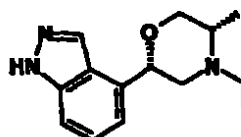
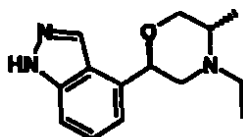
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,15 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,47-1,57 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

EM IQPA+ 204 (MH+).

EM IQPA- 202 (M-1).

Ejemplos 19 y 20

4-[(2*R*,5*S*)-5-Metil-4-etilmorfollin-2-il]-1*H*-indazol y 4-[(2*S*,5*S*)-5-metil-4-etilmorfollin-2-il]-1*H*-indazol



Se añadió H_2SO_4 concentrado (15 ml) a (2*S*)-2-[[2-hidroxi-2-(2-tritil-2*H*-indazol-4-il)etil]etilamino]propan-1-ol (3,1 g, 6,13 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se alcalinizó la mezcla de reacción a pH 9 mediante la cuidadosa adición de NH_3 0,880, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente. Se

158
160

purificó por cromatografía este material en un sistema de autocromatografía Isco Combiflash Companion (columna de 120 g de SiO₂) eluyendo con un gradiente de 100% de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 60/40/4, proporcionando 1,0 g de una mezcla de diastereómeros en forma de un aceite transparente.

- 5 Se separó esta mezcla por HPLC en una columna Chiralpak AD-H (250 x 21,5) a un caudal de 18 ml/minuto con una fase móvi de hexano:IPA 70:30, proporcionando

Diastereómero 1, 190 mg, tiempo de retención 5,859 min, sólido blanco.

EMBR (IQPA+) 246 (MH+).

- 10 EMBR (IQPA-) 244 (M-1).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,02-1,13 (m, 6H), 2,36-2,48 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,94-3,11 (m, 2H), 3,49 (t, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,19 (s, 1H).

Diastereómero 2, 360 mg, tiempo de retención 14,519 min, sólido blanco.

- 15 EMBR (IQPA+) 246 (MH+).

EMBR (IQPA-) 244 (M-1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,14 (t, 3H), 1,23 (d, 3H), 2,48-2,62 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 2H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

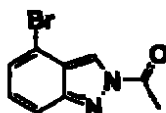
- 20 Las siguientes preparaciones ilustran la síntesis de ciertos intermedios utilizados en la preparación de los ejemplos precedentes:

Preparación 1

2-Acetil-4-bromo-2H-Indazol

159
161

-77-



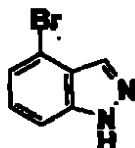
Se añadieron Ac_2O (23 ml, 240 mmol, 3 eq) y AcOK (7,5 g, 8,32 mmol, 1,02 eq) a 3-bromo-2-metilaniolina (15,0 g, 81 mmol) en tolueno (300 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se calentó a 60°C la suspensión espesa resultante durante 30 minutos. Se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (16,4 ml, 121 mmol, 1,5 eq) a esta solución a 60°C y se agitó la reacción a esta temperatura durante 72 h. Se dejó enfriar la reacción, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con AcOEt (500 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío, proporcionando 18,8 g del compuesto del título en forma de un sólido naranja (98%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 2,8 (s, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,4 (d, 1H),

TLC (10% de AcOEt en pentano) $R_f = 0,95$.

Preparación 2

15 4-Bromo-1H-Indazol



Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (50 ml) durante 15 minutos a 2-acetil-4-bromo-2H-indazol (18,8 g, 79 mmol, preparación 1) en HCl acuoso 5 M (100 ml) a 50°C . Se agitó la reacción a 60°C durante 15 minutos. Se dejó enfriar la reacción y se extrajo con tolueno (300 ml). Se combinó el sólido blanco que precipitó con la fase acuosa, se alcalinizó a pH 10 y se

160
162

-78-

extrajo con AcOEt (2 x 400 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se disolvió el material bruto en tolueno y se filtró a través de una almohadilla de SiO₂, eluyendo con AcOEt, y se evaporó el disolvente del filtrado, proporcionando 13,6 g (88%) del
5 compuesto del título en forma de un sólido.

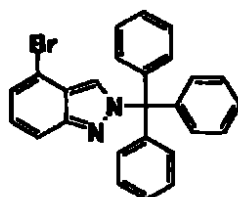
EM (IEP+) 197 (MH⁺).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,25 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,45-10,6 (s a, 1H).

TLC (25% de AcOEt en pentano) R_f 0,35.

10 Preparación 3

4-Bromo-2-tritil-2H-indazol



Se añadieron trietilamina (1,84 ml, 13,2 mmol, 2 eq) y clorotrifetilmetano (1,84 g, 6,6 mmol, 1 eq) a 4-bromoindazol (1,3 g, 6,6 mmol, preparación 2) en
15 CH₂Cl₂ (10 ml) a t.a. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la solución, se preabsorbió sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO₂ eluyendo con un gradiente de AcOEt en pentano (2,5% a 10%), proporcionando 2 g (69%) de un sólido
20 blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7,1-7,4 (m, 17H), 7,65 (d, 1H), 7,9 (s, 1H).

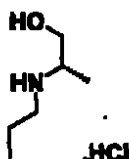
La ¹H-RMN sugiere que se obtuvo un solo regioisómero. La regioquímica

161
163

se asignó provisionalmente como se ha mostrado anteriormente, y el grupo tritilo se describió en esta posición durante todo el tiempo.

Preparación 4

Clorhidrato de (2S)-2-(propilamino)propan-1-ol



5

Se añadió propionaldehído (20,9 ml, 0,28 mol) a (2S)-(+)-2-aminopropan-1-ol (19,6 g, 0,26 mol) disuelto en CH_2Cl_2 (500 ml), seguido de tamices moleculares en polvo presecados de 4 Å (40 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite® (agente de filtrado), se lavó la almohadilla con CH_2Cl_2 y se evaporó el disolvente del filtrado, proporcionando un aceite transparente. Se disolvió este aceite en metanol (200 ml) y se añadió en porciones NaBH_4 durante 15 minutos. Se agitó la mezcla a t.a. durante una noche, después se inactivó mediante la cuidadosa adición de HCl acuoso 2 M (200 ml), se alcalinizó mediante la adición de NaOH acuoso 2 M (200 ml) y se retiró el metanol por evaporación. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (115 g, 0,62 mol) al residuo, seguido de 1,4-dioxano (200 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se retiró el 1,4-dioxano por evaporación, se diluyó el residuo con agua (750 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 750 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron, proporcionando un aceite transparente. Se añadió a este aceite HCl 4 M en 1,4-dioxano (200 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante una noche. Se retiró el disolvente por evaporación, proporcionando el compuesto del título en forma de

10

15

20

162
164

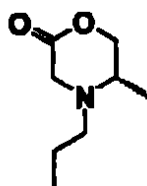
un sólido blanco (24 g).

^1H -RMN (DMSO, 400 MHz) δ : 0,95 (t, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,5 (m a, 1H), 3,6 (m, 1H), 5,4 (a, 1H), 8,6-8,9 (d a, 2H).

EM (IQPA+) 118 (MH+).

5 Preparación 5

(5S)-5-Metil-4-propilmorfolin-2-ona



Se disolvió el material de la preparación 4 (4 g, 26 mmol) en benceno (80 ml), seguido de la adición de *N*-etil-diisopropilamina (9,07 ml, 52 mmol) y bromoacetato de metilo (2,4 ml, 26 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo con retirada de agua por destilación azeotrópica durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró el disolvente por evaporación, se disolvió el material bruto en metanol, se preabsorbió sobre SiO_2 y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en SiO_2 , eluyendo con 40% de AcOEt en pentano, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,78 g).

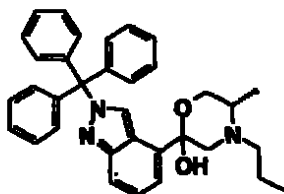
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} 0,9 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,3 (dd, 1H).

TLC. R_f 0,18 (50% de AcOEt en pentano, visualización UV).

Preparación 6

(5S)-5-Metil-4-propil-2-(2-tritil-2H-indazol-4-Il)morfolin-2-ol

163
165



Se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano, 6,7 ml, 11,4 mmol, 2 eq) a una solución agitada de 4-bromo-2-trifil-2*H*-indazol (2,53 g, 5,7 mmol, 1 eq, preparación 3) en THF (20 ml), manteniendo una temperatura menor de -70°C . Se añadió inmediatamente (5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-ona (900 mg, 5,7 mmol, 1 eq, preparación 5) en forma de una solución en THF (20 ml), y la reacción se dejó proceder durante 30 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de NH_4Cl (60 ml, al 10% p/v acuoso), se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (60 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 , eluyendo con 50% de AcOEt en pentano, proporcionando 1,38 g (47%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

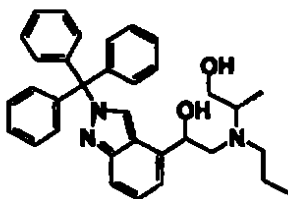
EM (IEP+) 518 (MH^+), 540 (MNa^+).

EM (IEP-) 516 ($\text{M}-1$).

TLC (AcOEt), $R_f = 0,65$.

Preparación 7

(2*S*)-2-[[2-Hidroxil-2-(2-trifil-2*H*-indazol-4-yl)etil](propil)amino]propan-1-ol



169
(66)

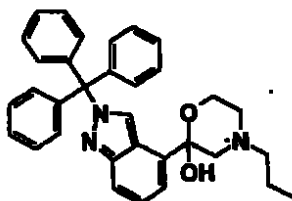
Se añadió NaBH_4 (400 mg, 10,6 mmol, 4 eq) a una solución agitada de (5S)-5-metil-4-propil-2-(2-trifil-2H-indazol-4-il)morfolin-2-ol (1,38 g, 2,6 mmol, 1 eq; preparación 6) en EtOH (8 ml) y agua (6 ml) a t.a., y se dejó agitar la reacción durante 18 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de NH_4Cl (al
5 10% p/v acuoso) (50 ml), se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con AcOEt (200 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO_4 , se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en SiO_2 , eluyendo con 60% de AcOEt en pentano, proporcionando 660 mg (48%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10 EM (IEP+) 520 (MH+), 542 (MNa+).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,8 (m, 3H), 0,9 (m, 3H), 1,2-1,6 (m, 2H), 2,35-3,1 (m, 5H), 3,2-3,4 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,15-7,4 (m, 16H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

Preparación 8

15 4-Propil-2-(2-trifil-2H-indazol-4-il)morfolin-2-ol



Se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano, 8,0 ml, 13,6 mmol, 2 eq) a una solución agitada de 4-bromo-2-trifil-2H-indazol (3,0 g, 6,8 mmol, 1 eq; preparación 3) en THF (45 ml), manteniendo la temperatura a
20 menos de -70°C . Se añadió inmediatamente 4-propilmorfolin-2-ona (1,0 g, 7,0 mmol, 1,03 eq; preparación 17) en THF (5 ml), y se dejó proceder la reacción durante 30 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de salmuera (60

165
167

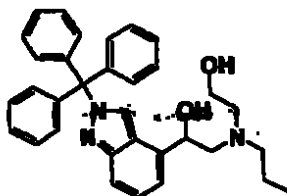
ml), se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3 x 60 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en SiO₂, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 0,880 de 98/2/0,2 a 97/3/0,3, proporcionando 1,70 g (49%) del compuesto del título.

EM (IQPA+) 504 (MH+).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H (el compuesto existe en forma de una mezcla de formas hidroxiketona de anillo abierto y lactol de anillo cerrado): 0,8 (m, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,9-2,2 (m, 4H), 2,6-2,8 (m, 1,5H), 3,4-3,6 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (m, 0,5H), 6,2 (m, 0,5H), 6,8 (m, 0,25H), 7-7,6 (m, 17H), 7,95 (m, 0,25H), 8,1 (s, 0,75H), 8,45 (s, 0,25H).

Preparación 9

2-[(2-Hidroxietil)(propil)amino]-1-(2-tritil-2H-indazol-4-il)etanol



Se añadió NaBH₄ (90 mg, 2,4 mmol, 4 eq) a una solución agitada de 4-propil-2-(2-tritil-2H-indazol-4-il)morfolin-2-ol (300 mg, 5,96 mmol, 1 eq; preparación 8) en EtOH (6 ml) y agua (4 ml) a t.a., y se dejó agitar la reacción durante 3 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de salmuera (50 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 305 mg (100%) del compuesto del título.

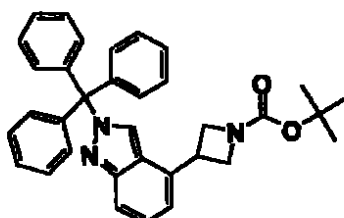
EM (IQPA+) 506 (MH+).

168
168

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,8-1,0 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 2H), 2,6-3,0 (m, 5H), 3,6-3,8 (m, 2H), 5,1-5,2 (m, 1H), 6,9-7,1 (m, 2H), 7,15-7,4 (m, 15H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

Preparación 10

5 3-(2-Trítill-2H-indazol-4-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,5 mmol, 1 eq; preparado según Synlett, 4, 1998, 379) en DMF seca (12 ml), se añadió el par Zn/Cu recién preparado (400 mg) y se sometió a sonicación la mezcla a t.a. durante 4 h. Se añadieron 4-bromo-2-trítill-2H-indazol (1,63 g, 3,7 mmol, 1,05 eq; preparación 3), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (160 mg, 0,17 mmol, 0,05 eq) y tri-*o*-furilfosfina (85 mg, 0,35 mmol, 0,1 eq), y la mezcla se calentó a 70°C durante 18 h. Después de enfriar a t.a., se diluyó la mezcla con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. Se preabsorbió el material bruto sobre SiO_2 y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de SiO_2 con elución en gradiente de 7,5%-60% de AcOEt en pentano, proporcionando 600 mg (33%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

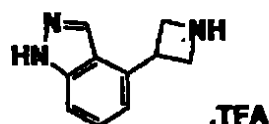
20 EM (IEP+) 516 (MH+), 538 (MNa+).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1,45 (s, 9H), 3,85-4,0 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,2-4,35 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,15-7,40 (m, 16H), 7,65 (d, 1H), 8,9 (s,

1H).

Preparación 11

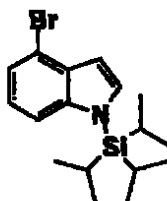
Trifluoroacetato de 4-azetidín-3-il-1H-indazol



- 5 Se combinaron 3-(2-trifluorometil-2H-indazol-4-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,4 g, 8,5 mmol, 1 eq; preparación 10), Et₃SiH (2,0 ml, 12,5 mmol, 1,5 eq), ácido trifluoroacético (20 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml) y se agitó a t.a. durante 90 min. Se retiró el disolvente a vacío, proporcionando una mezcla del producto y
- 10 estimado de trifluoroacetato de 4-azetidín-3-il-1H-indazol. Este material se llevó en bruto a las aminaciones reductoras de los ejemplos 6 a 12.

Preparación 12

4-Bromo-1-(trilisopropilsilil)-1H-indol



- 15 Se añadió lentamente 4-bromoindol (10 ml, 80 mmol) a una suspensión agitada de NaH (3,35 g, dispersión al 60% en aceite, 84 mmol) en THF seco (100 ml) a 0°C. Se agitó la reacción durante 20 min, después se añadió TIPSCl (17,8 ml, 84 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante un fin
- 20 reextrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 100 ml). Se secaron las partes

orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se trituró el residuo con pentano, después se secó en bomba a alto vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido beige (24,7 g, 88%).

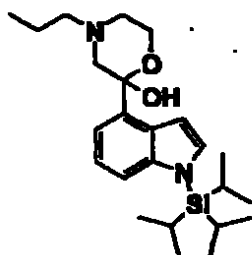
TLC: AcOEt/pentano 1:4, $R_f = 0,91$.

5 EM: IQPA+ 354 (MH+).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,46 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,15 (d, 18H).

Preparación 13

4-Propil-2-[1-(trilisopropilsilil)-1H-indol-4-il]morfolin-2-ol



10

Se hizo el vacío en un matraz seco de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con septum de caucho, barra agitadora magnética y entrada y salida de nitrógeno, se rellenó con nitrógeno varias veces, y se cargó con una solución del compuesto de la preparación 12 (6,6 g, 18,73 mmol) en THF seco
15 (100 ml). Se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió gota a gota *tert*-BuLi (1,7 M en pentano, 22 ml, 37,5 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla a -78°C durante 5 minutos, antes de la adición gota a gota de una solución de 4-propilmorfolin-2-ona (2,68 g, 18,73 mmol, 1,0 eq; preparación 17) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 45 minutos, después se inactivó con 20 ml
20 de solución saturada de NH_4Cl y se dejó calentar a t.a. durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre AcOEt (100 ml) y agua (50 ml), y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos

12/1

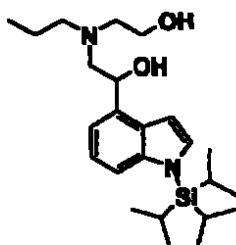
-87-

combinados sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en SiO_2 utilizando un eluyente en gradiente de pentano/AcOEt de 4:1 a 2:1 a 1:1 a 0:100, se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (4,3 g, 68% de rendimiento).

TLC (pentano/AcOEt 4:1): $R_f = 0,2$.

Preparación 14

2-[(2-Hidroxiethyl)(propyl)amino]-1-[1-(trisopropilsilil)-1H-indol-4-yl]etanol



10

Se añadió NaBH_4 (1,56 g, 41,3 mmol, 4,0 eq) en porciones durante 5 minutos a una solución del producto de la preparación 13 (4,3 g, 10,32 mmol) en una mezcla de EtOH (25 ml) y agua (15 ml). Después de 20 minutos, se juzgó completada la reacción por TLC. Se inactivó la mezcla de reacción con 30 ml de solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó, proporcionando 3,8 g de un aceite amarillo. Se utilizó éste directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

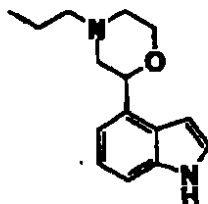
15

Preparación 15

4-(4-Propilmorfolin-2-il)-1H-Indol

20

120
172



Se añadieron gota a gota 2 ml de H_2SO_4 concentrado a una solución del producto de preparación 14 (3,8 g) en DCM seco (25 ml) a 3°C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción bifásica y se dejó
5 calentar a t.a. durante 1 h. Se añadieron después otros 10 ml de H_2SO_4 concentrado y se agitó la mezcla de reacción durante otras 2 h hasta que se juzgó completada por TLC. Se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción sobre hielo y se alcalinizó con una solución de NH_3 0,880 (100 ml). Se extrajo después la mezcla con AcOEt (3 x 150 ml), se secaron los extractos orgánicos
10 combinados sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en SiO_2 una vez utilizando DCM/MeOH/ NH_3 0,880 99/1/0,1 como eluyente, y después de nuevo utilizando DCM/MeOH/ NH_3 0,880 100/0/0 a 99/1/0,1, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite beige (630 mg, 28% en 2 etapas).

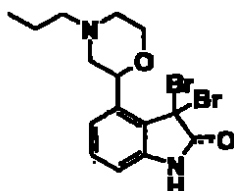
15 EM (IQPA+)= 245 (MH+).

RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,91 (t, 3H), 1,49-1,59 (m, 2H), 2,22-2,37 (m, 4H), 2,86 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 3,94 (td, 1H), 4,10 (dd, 1H), 5,00 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 8,21 (s a, 1H).

Preparación 16

20 **3,3-Dibromo-4-(4-propilmorfolin-2-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona**

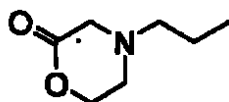
121
173



Se añadió tribromuro de piridinio (2,02 g, 6,32 mmol, 3,0 eq) en porciones durante 15 minutos a una solución del producto de la preparación 15 (515 mg, 2,11 mmol) en *tert*-BuOH (20 ml) a t.a. en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a t.a. Se repartió la mezcla entre AcOEt (100 ml) y una solución sat. de NaHCO₃ (50 ml), y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta un sólido marrón. Se utilizó éste directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Preparación 17

4-Propilmorfolin-2-ona



Se añadió lentamente 2-bromoacetato de metilo (50 ml, 0,54 mol, 1 eq) a *N*-propilaminoetanol (62,4 ml, 0,54 mol, 1 eq) y Et₃N (75 ml, 0,54 mol, 1 eq) en tolueno a 0°C, y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (1 l), y se extrajo la mezcla con AcOEt (2 x 500 ml). Se añadió salmuera (500 ml) a la fase acuosa, que se reextrajo con AcOEt (2 x 500 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se retiró el disolvente a vacío, proporcionando 62,7 g (81%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

TLC (AcOEt) R_f 0,5.

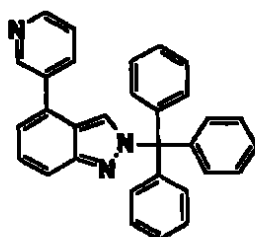
172
174

EM (IQPA+) 144 (MH+).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 0,9 (t, 3H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 4,4 (m, 2H).

Preparación 18

5 4-Piridin-3-il-2-tritil-2H-Indazol



Se añadieron dietil-(3-piridil)borano (comercialmente disponible, 1,47 g, 10,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (577 mg, 0,50 mmol) y carbonato de sodio (1,59 g, 15,0 mmol en forma de solución en agua, 2 ml) a una solución del producto de la preparación 3 (4,39 g, 10,0 mmol) en tolueno (80 ml) y etanol (50 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h, después se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 80 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta un aceite amarillo. Se recogió éste en pentano/AcOEt 1:1(20 ml), que indujo cristalización. Se evaporó el disolvente, se trituro el sólido con etanol caliente y se recogió el sólido sobre un filtro, proporcionando el compuesto del título (2,32 g, 53%) en forma de un sólido crema.

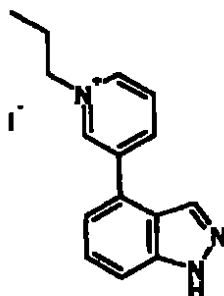
EM (IQPA+)= 438 (MH+).

20 RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} : 7,12-7,40 (m, 7H), 7,27-7,39 (m, 11H), 7,79 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

Preparación 19

173
175

Yoduro de 3-(1*H*-Indazol-4-il)-1-propilpiridinio



Se añadió yoduro de propilo (2,6 ml, 26,5 mmol) a una solución del producto de la preparación 18 (2,32 g, 5,30 mmol) en acetonitrilo (40 ml), y se calentó a reflujo la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se trituró el material bruto con DCM/MeOH 95/5. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó bien con DCM/MeOH 95/5. Se disolvió este sólido en MeOH y se filtró para retirar una impureza insoluble oscura. Se evaporó el filtrado, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,17 g, 61%).

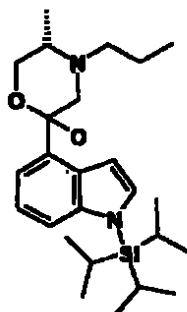
RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H : 1,08 (t, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 4,76 (t, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,42 (s, 1H).

Preparación 20

(5*S*)-5-Metil-4-propil-2-(1-trisopropilsilil-1*H*-indol-4-il)morfolin-2-ol

124
126

-92-



Se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (20 ml, 1,7 M en hexanos, 34 mmol) a una solución de 4-bromo-1-trisopropilsilanil-1*H*-indol (6,0 g, 17 mmol) en THF seco (85 ml) a -78°C , y se agitó la solución resultante durante 10 min. Se añadió a esto una solución de 5-metil-4-propilmorfolin-2-ona (2,68 g, 17 mmol) en THF seco (15 ml). Se agitó la reacción a -78°C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió la reacción entre H_2O (50 ml) y AcOEt (50 ml), y se extrajo la fase orgánica. Se reextrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 50 ml). Se secaron las partes orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se cromatografió el residuo en sílice, eluyendo con AcOEt/pentano (1:3 a 1:1 a 1:0), proporcionando el producto deseado (4,36 g, 59%).

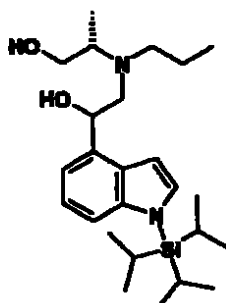
TLC: AcOEt/pentano 1:1, R_f 0,32.

EM: IQPA+ 431 (MH⁺).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) El producto es una mezcla de cetona de anillo abierto y lactol de anillo cerrado, y el espectro de RMN es imposible de asignar sin llevar a cabo experimentos adicionales de RMN.

Preparación 21

(2*S*)-2-[[[2-Hidroxi-2-(1-(4-trisopropilsilanil-1*H*-indol-4-yl)etil]propilamino]-propan-1-ol



S

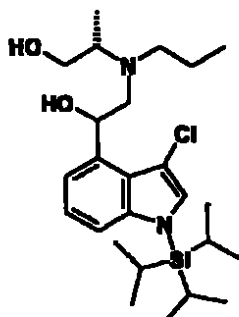
10

15

15

(2S)-2-[[2-(3-Cloro-1-trisopropilsilanil-1H-indol-4-il)-2-idroxietil]-propilamino]propan-1-ol.

178
178



Se añadió *N*-clorosuccinimida (1,38 g, 10,3 mmol) en tres porciones a una solución agitada de (2*S*)-2-[[[2-hidroxi-2-(1-trisopropilsilanil-1*H*-indol-4-il)etil]propilamino]propan-1-ol (3,72 g, 8,60 mmol) en AcOH (30 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 75 min antes de inactivarla con NaOH 2 N (ac) y extraer con AcOEt (4 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 97/3/0,25 a 93/7/1, proporcionando el compuesto deseado en forma de una mezcla de diastereómeros en forma de un aceite marrón (3,24 g, 80%).

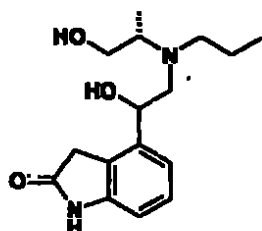
TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 93/7/1; R_f = 0,40.

EM: IQPA+ 467 (MH⁺).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (t, 3H), 0,96 (d, 3H), 1,13 (d, 18H), 1,52 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,94 (dd, 1/2H), 3,17 (dd, 1/2H), 3,48 (m, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (d, 1/2H), 7,48 (d, 1/2H).

Preparación 23

4-{1-Hidroxi-2-[[[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]propilamino]etil]-1,3-dihidroindol-2-ona



Se agitó (2S)-2-([2-(3-cloro-1-trisopropilsilanil-1H-indol-4-yl)-2-hidroxietyl]propilamino)propan-1-ol (148 mg, 0,31 mmol) en HCl 2 N (ac) (10 ml) durante 2 h. Se alcalinizó la mezcla de reacción con NaOH 2 N (ac) y se extrajo con AcOEt (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó por cromatografía el residuo en sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 98/4/0,5, proporcionando el compuesto deseado en forma de un aceite rojizo (44 mg, 48%).

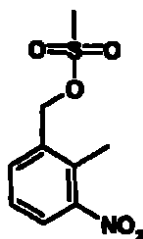
10 TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃: 90/10/1; R_f= 0,38.

EM: IQPA+ 293 (MH⁺).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 (t, 3H), 0,97 (d, 3H), 1,53 (m, 2H), 2,45-2,64 (m, 3 1/2H), 2,84 (dd, 1/2H), 3,07 (m, 1H), 3,45-3,65 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,11 (s a, 1H).

15 Preparación 24

Metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo



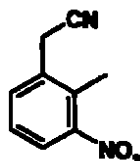
Se añadió gota a gota MeSO₂Cl (560 µl, 7,1 mmol, 1,2 eq) en

179
180

diclorometano (5 ml) durante 5 min a (2-metil-3-nitrofenil)metanol (1 g, 5,9 mmol) y Et_3N (1,7 ml, 11,9 mmol, 2 eq) en diclorometano (5 ml) a -10°C . Se dejó calentar la reacción a t.a. y se agitó a t.a. durante 18 h. Se inactivó la reacción mediante la adición cuidadosa de agua (100 ml), se extrajo con 5 diclorometano (100 ml), se separaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente, proporcionando el producto en forma de un aceite naranja (1 g, 68%). El material se llevó adelante sin purificación adicional.

Preparación 25

10 (2-Metil-3-nitrofenil)acetonitrilo

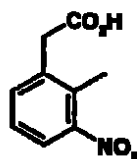


Se añadió KCN (285 mg, 4 mmol, 1 eq) a metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo (1 g, 4 mmol) en DMF (10 ml), y se agitó a t.a. durante 72 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre NaOH 2 N (100 ml) 15 y Et_2O (100 ml). Se separaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el material bruto en tolueno y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de SiO_2 , eluyendo con 15% de AcOEt/pentano, proporcionando 530 mg (73%) de un sólido blanco.

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Preparación 26

Ácido (2-metil-3-nitrofenil)acético

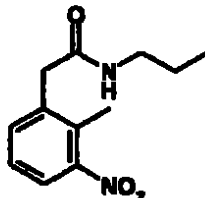


Se añadió KOH (ac) al 20% p/v (30 ml) a (2-metil-3-nitrofenil)acetonitrilo (500 mg, 2,8 mmol) en etanol (30 ml), y se calentó a reflujo la mezcla durante 18 h. Después de enfriar, se extrajo la mezcla con diclorometano (50 ml) y se separó la fase acuosa, se acidificó a pH 2 con HCl (ac) 2 N y se extrajo con AcOEt (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido marrón claro (470 mg, 86%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,66 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Preparación 27

2-(2-Metil-3-nitrofenil)-N-propilacetamida



Se combinaron ácido (2-metil-3-nitrofenil)acético (450 mg, 2,3 mmol), propilamina (230 µl, 2,7 mmol, 1,2 eq), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (530 mg, 2,7 mmol, 1,2 eq), 1-hidroxibenzotriazol (375 mg, 2,7 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (640 µl, 4,6 mmol, 2 eq) en DMF (10 ml), y se agitó a t.a. durante 18 h. Se retiró el disolvente a vacío, y se repartió el residuo entre agua (50 ml) y AcOEt (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se

181
(182

secaron sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido naranja pálido (430 mg, 79%).

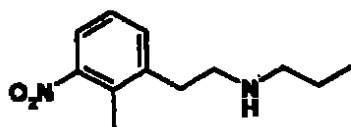
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

5 EM (IQPA+) 237 (MH+).

EM (IQPA-) 235 (M-1).

Preparación 28

N-[2-(2-Metil-3-nitrofenil)etil]-*N*-propilamina



10 Se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (5,5 ml, 5,5 mmol, 1,0 M en THF, 3 eq) a t.a. a 2-(2-metil-3-nitrofenil)-*N*-propilacetamida (430 mg, 1,8 mmol) en THF (5 ml), y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h. Se dejó enfriar la reacción a t.a., se inactivó con MeOH y se retiró el disolvente a vacío. Se añadió HCl (ac) 6 M y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla, se diluyó
15 con agua (20 ml), se extrajo con AcOEt (50 ml) y se separaron las fases. Se alcalinizó la fase acuosa mediante la cuidadosa adición de NH_3 0,880 (ac) a pH 10, y se extrajo con AcOEt (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite marrón claro (180 mg, 45%).

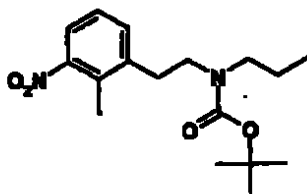
20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 2,80-2,95 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

EM (IQPA+) 223 MH+.

182
183

Preparación 29

Éster *terc*-butilico del ácido [2-(2-metil-3-nitrofenil)etil]propilcarbámico



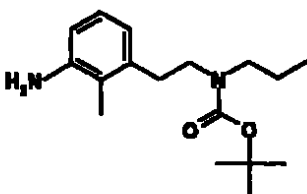
Se combinaron *N*-[2-(2-metil-3-nitrofenil)etil]-*N*-propilamina (180 mg, 0,8
5 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (180 mg, 0,8 mmol, 1 eq) en
diclorometano (10 ml), y se agitó a t.a. durante 4 h. Se diluyó con agua (50 ml)
y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), se secaron las fases orgánicas
combinadas sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el
residuo en tolueno y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de
10 SiO₂, eluyendo con 7% de AcOEt/pentano, proporcionando el producto en
forma de un aceite transparente (160 mg, 61%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,35-7,48 (m a, 1H),
7,30 (t, 3H), 3,35-3,48 (m a, 2H), 3,07-3,22 (m a, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,42 (s, 3H),
1,25-1,62 (m a, 11H), 0,87 (t a, 3H).

15 EM (IQPA+) 223 (M-Boc H+).

Preparación 30

Éster *terc*-butilico del ácido [2-(3-amino-2-metilfenil)etil]propilcarbámico



Se combinaron éster *terc*-butilico del ácido [2-(2-metil-3-

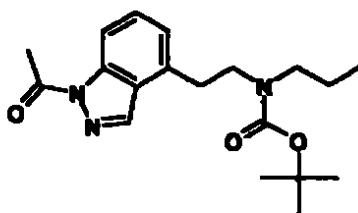
183
184

nitrofenil)etil]propilcarbámico (160 mg, 0,5 mmol), hierro en polvo (70 mg, 1,24 mmol, 2,5 eq) y NH_4Cl (30 mg, 0,52 mmol, 1,05 eq) en agua (1 ml) y EtOH (3 ml) y se calentó a 80°C durante 18 h. Se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con EtOH (50 ml) y se retiró el disolvente a vacío. Se disolvió el
5 residuo en Et_2O y se lavó con K_2CO_3 (ac) al 10% p/v (50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite marrón claro (125 mg, 87%).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,86 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,50-6,59 (m a, 1H), 3,28-3,37 (m a, 2H), 3,0-3,15 (m a, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,13 (s, 3H),
10 1,37-1,40 (m, 11H), 0,81-0,88 (m a, 3H).

Preparación 31

Éster *terc*-butílico del ácido [2-(1-acetil-1*H*-indazol-4-
II)etil]propilcarbámico



15 Se añadieron AcOK (40 mg, 0,45 mmol, 1,05 eq) y anhídrido acético (120 μl , 1,3 mmol, 3 eq) a éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-amino-2-metilfenil)etil]propilcarbámico (125 mg, 0,43 mmol, 1 eq) en tolueno (5 ml), y se calentó la mezcla a 60°C durante 30 min. Se añadió gota a gota nitrato de isoamilo (90 μl , 0,64 mmol, 1,5 eq) y se calentó la reacción a 60°C durante 18
20 h. Se dejó enfriar la mezcla a t.a., se diluyó con NaOH 2 N (ac) y agua (50 ml), y se extrajo con AcOEt (50 ml). Se separaron las fases, se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío,

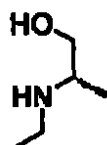
184
183

proporcionando el producto en forma de un aceite naranja (130 mg, 88%). Este material se llevó a desprotección sin purificación adicional.

EM IQPA- 302 (M-acetato-1).

Preparación 32

5 (S)-2-Etilaminopropan-1-ol



Se añadió acetaldehído (4,2 ml, 73,2 mmol) a (S)-(+)-2-amino-1-propanol (5 g, 66,5 mmol) disuelto en diclorometano (100 ml), seguido de tamices moleculares en polvo presecados de 4 Å (10 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite, se lavó la almohadilla con diclorometano y se evaporó el disolvente, proporcionando un aceite transparente. Se disolvió este aceite en etanol (60 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de Pt_2O (600 mg) a una presión de 207 kPa de H_2 durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Arbocel, y se retiró el disolvente por evaporación, proporcionando un aceite marrón claro (6,2 g).

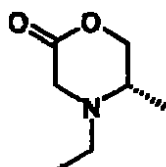
^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,02 (d, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 2H).

EMBR (IQPA+), 104 (MH^+).

20 Preparación 33

(5S)-5-Metil-4-etilmorfolin-2-ona

135
186



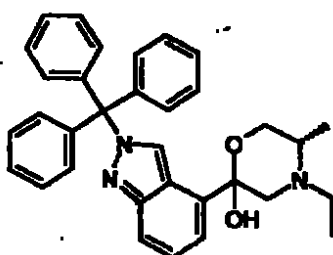
Se disolvió (S)-2-etilaminopropan-1-ol (5,7 g, 55,2 mmol) en tolueno (60 ml), seguido de la adición de N-etildisopropilamina (9,6 ml, 55,2 mmol) y bromoacetato de metilo (5,0 ml, 55,2 mmol). Se calentó la mezcla a 50°C durante una noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se retiró el disolvente por evaporación, proporcionando un aceite marrón claro (4,9 g). Se disolvió este aceite en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en un sistema de autocromatografía Isco Combiflash Companion (columna de 120 g de SiO₂) con una elución en gradiente de 100% de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:10:1. Se evaporaron las fracciones que contienen disolvente, proporcionando un aceite marrón dorado (2,9 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,00-1,10 (m, 6H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 2H), 3,15-3,60 (m, 2H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H).

EMBR (IQPA+) 144 (MH+).

Preparación 34

(5S)-5-Metil-4-etil-2-(2-trifil-2H-indazol-4-il)morfolin-2-ol



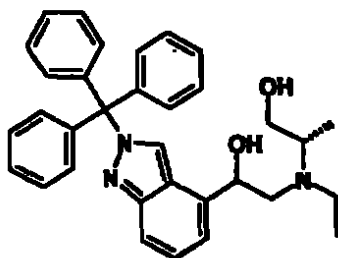
182
187

Se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano, 22,8 ml, 38,7 mmol, 2 eq) a una solución agitada de 4-bromo-2-tritil-2*H*-indazol (8,5 g, 19,3 mmol, 1 eq; preparación 3) en THF (65 ml), manteniendo una temperatura < 70°C. Se añadió inmediatamente (5*S*)-5-metil-4-etilmorfolin-2-ona (2,8 g, 19,3 mmol, 1 eq) en THF (20 ml), y se dejó proceder la reacción durante 30 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (200 ml), se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida a través de SiO₂, eluyendo con un gradiente de 50% de AcOEt/pentano a 100% de AcOEt, proporcionando 4,0 g de un sólido amarillo pálido en forma de una mezcla de dos distereómeros.

EM (IQPA-) 260 (M-1).

Preparación 35

(2*S*)-2-[[2-Hidroxi-2-(2-tritil-2*H*-indazol-4-il)etil]etilamino]propan-1-ol



15

Se añadió NaBH₄ (1,2 g, 31,8 mmol, 4 eq) a una solución agitada de (5*S*)-5-metil-4-etil-2-(2-tritil-2*H*-indazol-4-il)morfolin-2-ol (4,0 g, 7,9 mmol, 1 eq) en EtOH (80 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente, y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de NH₄Cl (al 10% p/v ac) (100 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄, se filtraron, se

20

187
188

evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en un sistema de autocromatografía Isco Combiflash Companion (columna de 120 g de SiO₂) eluyendo con un gradiente de 100% de AcOEt a 5% de MeOH/AcOEt, proporcionando 3,5 g de un sólido blanco en forma de una mezcla de dos
5 diastereómeros.

EM (IQPA+) 507 (MH+).

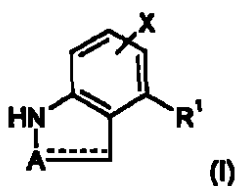
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: (ppm): 0,8 (d, 1,5H), 0,83-0,93 (m, 3,0H),
1,01 (t, 1,5 H), 2,46-2,99 (m, 5H), 3,18 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H),
7,04 (d, 1H), 7,10-7,19 (m, 6H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 9H), 7,50 (d,
10 1H), 8,19 (m, 1H).

188
189

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

- 5 1. Compuestos de fórmula (I)



en la que

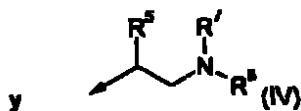
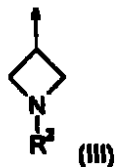
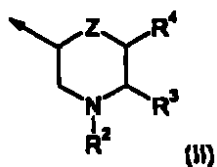
A se selecciona de N o C=O,

X se selecciona de H, metilo, etilo, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, halo, SCH₃,

10 CN o CF₃,

— (el enlace de puntos de la fórmula (I)) representa un enlace sencillo cuando A es N, y está ausente cuando A es C=O,

R¹ se selecciona de:



15 en las que:

Z representa O o CH₂;

R² representa H o alquilo C₁-C₆; pudiendo estar opcionalmente sustituido dicho alquilo C₁-C₆ con alquilo C₁-C₆, OR^a, fenilo o heteroarilo;

R³ representa H o alquilo C₁-C₆; pudiendo estar opcionalmente sustituido

20 dicho alquilo C₁-C₆ con OR^a;

184
190

R^4 representa H o alquilo C_1-C_6 ;

R^5 representa H, metilo, etilo, metoxi o etoxi;

R^6 representa alquilo C_1-C_6 ;

R^7 representa H o alquilo C_1-C_6 ; pudiendo estar opcionalmente sustituido
5 dicho alquilo C_1-C_6 con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno
independientemente de OR^8 , fenilo o fenilo sustituido;

R^8 representa H, alquilo C_1-C_6 , fenilo o (CH_2) fenilo;

en los que heteroarilo significa un anillo aromático de 5 a 7 miembros
que contiene de 1 a 4 heteroátomos, estando independientemente
10 seleccionado cada heteroátomo de O, S y N; pudiendo estar opcionalmente
sustituido dicho heteroarilo con uno o más sustituyentes seleccionados de
alquilo C_1-C_6 , halo y OR^8 , pudiendo ser igual o distinto cada sustituyente; y

en los que fenilo sustituido significa fenilo sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo y OR^8 , pudiendo ser igual o
15 distinto cada sustituyente,

y sales, solvatos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente
aceptables de los mismos, con las condiciones de que Z es O cuando A sea
 $C=O$; y cuando A es $C=O$, X es H y R^1 es (IV), entonces R^5 no pueda ser H.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X se
selecciona de H, OH, F o CN.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^1 es el
resto (II).

191
140

-107-

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que Z es O; R² es alquilo C₁-C₆; R³ se selecciona de H o alquilo C₁-C₆ y R⁴ es H.
5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es el
5 resto (III).
6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R² es alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con fenilo o heteroarilo.
- 10 7. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es el resto (IV).
8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que A es N; R⁵ se selecciona de H y metoxi y R⁷ se selecciona de H y metilo.
- 15 9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
- 4-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]-1H-indazol,
4-[1-(2-etil)azetidin-3-il]-1H-indazol,
4-[1-(3-fenilpropil)azetidin-3-il]-1H-indazol,
20 4-(1-propilazetidin-3-il)-1H-indazol,
4-[(2R)-4-propilmorfolin-2-il]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona,
4-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]-1,3-dihidroindol-2-ona,
N-[2-(1H-indazol-4-il)etil]-N-propilamina,
4-[(2R,5S)-5-metil-4-etilmorfolin-2-il]-1H-indazol y
25 4-[(2S,5S)-5-metil-4-etilmorfolin-2-il]-1H-indazol.

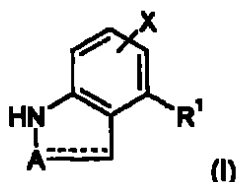
19j
1a2

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como un medicamento.
- 5 11. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción sexual.
- 10 12. El uso según la reivindicación 11, en el que la disfunción sexual es disfunción eréctil masculina o disfunción sexual femenina.
- 15 13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión o trastornos psiquiátricos.
14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de neurodegeneración.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

192
193

Resumen

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



- 5 que son una clase de agonistas de dopamina, más particularmente una clase de agonistas que son selectivos por D3 frente a D2. Estos compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de disfunción sexual, por ejemplo, disfunción sexual femenina (DSF), en particular trastorno de la excitación sexual femenina (TESF), trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH, falta de
- 10 interés en el sexo), trastorno orgásmico femenino (TOF, incapacidad de alcanzar el orgasmo) y disfunción sexual masculina, particularmente disfunción eréctil masculina (DEM). La disfunción sexual masculina como se designa en la presente memoria se pretende que incluya trastornos eyaculatorios tales como eyaculación precoz, anorgasmia (incapacidad de conseguir el orgasmo) o
- 15 trastornos del deseo tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH, falta de interés en el sexo). Estos compuestos son también útiles para tratar trastornos neuropsiquiátricos y trastornos neurodegenerativos.

103
194

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
WOOD, David J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
kent CT 13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

Sello de Recibido 31 de mayo de 2006, Departamento de patentes
Europeo

Fecha de expedición: 26.05.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32256A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001513
Fecha de presentación internacional: 17.05.2005
Fecha de prioridad: 26.05.2004
Solicitante: PFIZER LIMITED et al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

199
195

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Hebert, W
Tel: + 49 89 2399-2152

195
196

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32256A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001513
Fecha de presentación internacional: 17.05.2005
Fecha de prioridad: 26.05.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 413/04 C07D 401/04 A61K 31/416 A61K 31/404
Solicitante: PFIZER LIMITED et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

198
197

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 14.06.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 26.05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Kyriakakou, G
Tel: + 49 89 2399-

198

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

Descripción, Páginas

Reivindicaciones. Números

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

198
199

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones
Aplicación Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

199
200

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001513

Ítem V

Declaración razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicación soportando dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/051370 A
- D2: WO 93/23035 A
- D3: WO 98/35942 A
- D4: BETTINETTI ET AL.; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2002, 4597

2. **Novedad (Artículo 33(2) del PCT)**

La presente solicitud se relaciona con derivados de indazol e indolona. Los antecedentes D y D3 divulgan derivados de indolona e indazol con un diferente patrón de sustitución. D1 divulga el uso de agonistas de receptores de dopamina para el tratamiento de la disfunción sexual. D4 divulga derivados de pirazolopiridina. Por lo tanto, la materia de las presentes reivindicaciones 1- 15 puede considerarse novedosa.

3. **Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)**

- 3.1. El objeto de la presente solicitud es de proporcionar compuestos útiles para el tratamiento o la prevención de la disfunción sexual.
- 3.2. La solicitud describe la síntesis de ciertos indazoles e indolonas y suministra protocolos de ensayo para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos. Adicionalmente, comprende datos farmacológicos (página 22) los cuales muestran que los compuestos reivindicados tienen la supuesta actividad farmacológica.
- 3.3. Los antecedentes D2 y D3, los cuales sostienen actividad farmacológica similar, divulgan compuestos que difieren en varias características estructurales con respecto a los compuestos reivindicados. Debido a las diferencias estructurales entre los presentes compuestos y los compuestos exhibidos en el estado de la técnica anterior relevante, no parece obvio que aquella persona capacitada, con deseo de proporcionar compuestos adicionales de la actividad deseada, pudiera considerar los compuestos de la presente como alternativas de los compuestos de dicho estado de la técnica anterior. Puede entonces reconocerse un nivel inventivo para las presentes reivindicaciones 1- 15.

Ítem VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
WO- A- 2004052372	24.06.2004	02.12.2003	10.12.2002 11.04.2003 12.06.2003

200
201

Reivindicaciones

I. Compuestos de la fórmula (I)

en donde:

A es seleccionado a partir de N ó C=O

X es seleccionado a partir de H, metilo, etilo, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, halo, SCH₃, CN ó CF₃

- - - - (el enlace discontinuo en la fórmula (I) representa un enlace sencillo cuando A es N, y está ausente cuando A es C=O

R¹ es seleccionado a partir de:

en donde:

y

Z representa O ó CH₂;

R² representa H ó alquilo(C₁₋₆); en donde alquilo(C₁₋₆) puede opcionalmente estar sustituido por alquilo(C₁₋₆), OR⁸, fenilo, ó heteroarilo;

R³ representa H ó alquilo(C₁₋₆); en donde alquilo(C₁₋₆) puede opcionalmente estar sustituido por OR⁸;

R⁴ representa H ó alquilo(C₁₋₆);

R⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), fenilo, ó (CH₂)fenilo;

en donde heteroarilo significa un anillo aromático de 5 a 7 miembros, el cual contiene entre 1 y 4 heteroátomos, dicho heteroátomo es seleccionado de manera independiente entre O, S, y N; dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustitutos seleccionados entre (C₁₋₆)alquilo, halo, y OR⁸, cada sustituto puede ser el mismo o diferente; y

en donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos seleccionados entre (C₁₋₆)alquilo, halo, y OR⁸, cada sustituto puede ser el mismo o diferente;

702
29

y sales, solvatos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición que:
Z es O cuando A es C=O.

2. Compuestos de la fórmula (I)

en donde:

A es seleccionado a partir de N ó C=O

X es H

----- (el enlace discontinuo en la fórmula (I)) representa un enlace sencillo cuando A es N, y está ausente cuando A es C=O

R¹ es

en donde:

R⁵ representa H, metilo, etilo, metoxi, o etoxi;

R⁶ representa alquilo(C₁₋₆);

R⁷ representa H ó alquilo(C₁₋₆); en donde dicho alquilo(C₁₋₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o 2 sustitutos cada uno seleccionado de manera independiente entre OR⁸, fenilo o fenilo sustituido;

R⁸ es tal cual se define en la reivindicación 1;

en donde fenilo es tal cual se define en la reivindicación 1;

y sales, solvatos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición que:
cuando A es C=O, entonces R⁵ no puede ser H.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde X es seleccionado entre H, OH, F ó CN.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 en donde R¹ es la fracción (II).

282
203

5. Un compuesto según la reivindicación 4 en donde Z es O; R² es alquilo(C₁₋₆); R³ es seleccionado a partir de H ó alquilo(C₁₋₆); y R⁴ es H.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 en donde R¹ es la fracción (III).
7. Un compuesto según la reivindicación 6 en donde R² es alquilo(C₁₋₆), opcionalmente sustituido por fenilo o heteroarilo.
8. Un compuesto según la reivindicación 2 en donde R⁵ es seleccionado entre H y metoxi; y R⁷ es seleccionado a partir de H y metilo.
9. Un compuesto seleccionado entre:
4- [(2R- 5S)- 5- metil- 4- propilmorfolin- 2- il]- 1H- indazol;
4- [1- (2- etil)azetidín- 3- il]- 1H- indazol;
4- (1- propilazetidín- 3- il)- 1H- indazol;
4- [(2R)- 4- propilmorfolin- 2- il]- 1,3- dihidro- 2H- indol- 2- ona;
4- [(5S)- 5- metil- 4- propil- morfolin- 2- il]- 1,3- dihidro- indol- 2- ona;
N- [2- (1H- indazol- 4- il)etil]- N- propilamina; y
4- [(5S)- 4- etil- 5- metilmorfolin- 2- il]- 1H- indazol.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para utilizarse como un fármaco.
11. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual.
12. El uso según la reivindicación 11 en donde la disfunción sexual es la disfunción eréctil masculina o la disfunción sexual femenina.
13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión o trastornos psiquiátricos.
14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la neurodegeneración.
15. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

PATENT COOPERATION TREATY

203
204

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Wood, David J.
Pfizer Research and Development
Ramegate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

31 MAY 2006

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

26.05.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32256A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/001513

International filing date (day/month/year)
17.05.2005

Priority date (day/month/year)
26.05.2004

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING	
DEBIT NOT	
RECORDABLE	

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Hebert, W

Tel. +49 89 2369-2152



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty) .

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32256A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/B2005/001513	International filing date (day/month/year) 17.05.2005	Priority date (day/month/year) 26.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D413D4 C07D401D4 A61K31A16 A61K31A04		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains Indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14.06.2005	Date of completion of this report 26.05.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Kyriakakou, G Telephone No. +49 89 2399- 	

205
206

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001513

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ International preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-58 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

906
207

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001513

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

29A
208

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement:

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/051370 A

D2: WO 93/23035 A

D3: WO 98/35942 A

D4: BETTINETTI L ET AL.; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2002, 4597

2. Novelty(Art.33(2)PCT)

The present application relates to indazole and indolone derivatives. The prior art documents D and D3 disclose indolone and indazole derivatives with a different substitution pattern. D1 discloses the use of dopamine receptor agonists for the treatment of sexual dysfunction. D4 discloses pyrazolopyridine derivatives.

The subject matter of the present claims 1-15 can therefore be considered to be novel.

3. Inventive step(Art.33(3)PCT)

3.1 The object of the present invention is to provide compounds useful for the treatment or the prevention of sexual dysfunction.

3.2 The application describes the synthesis of certain indazoles and indolones and provides assay protocols for the evaluation of the biological activity of the compounds. Furthermore it comprises pharmacological data (page 22) which show that the claimed compounds have the alleged pharmacological activity.

3.3 The prior art documents D2 and D3 which have similar pharmacological activity disclose compounds which differ in several structural features from the claimed compounds. Due to the structural differences between the present compounds and the compounds of the relevant prior art, it does not appear obvious that the skilled person wishing to provide further compounds of the desired activity would consider the present compounds as alternatives of the compounds of the said prior art. An inventive step can therefore be acknowledged for the present claims 1-15

203
209

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001513

Re item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (each claim) (day/month/year)
WO-A-2004052372	24.06.2004	02.12.2003	10.12.2002
			11.04.2003
			12.06.2003

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

23 NOV. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

209

211

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 210

2020
Bogotá D.C.,

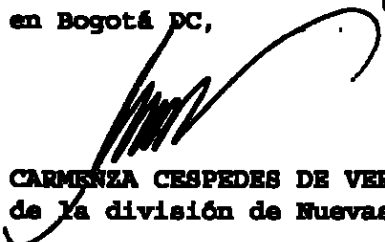
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 118763
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001513
	Fecha inicio fase nacional	26/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2517
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo