



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 242**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04729106 .7**
96 Fecha de presentación : **23.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1622892**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Indazoles que presentan una actividad analgésica.**

30 Prioridad: **15.05.2003 IT MI03A0972**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2011

73 Titular/es: **Aziende Chimiche Riunite Angelini
Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es: **Alisi, Maria, Alessandra;
Cazzolla, Nicola;
Furlotti, Guido;
Guglielmotti, Angelo y
Polenzani, Lorenzo**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 359 242 T3

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

DESCRIPCIÓN

Indazoles que presentan una actividad analgésica.

5 La presente invención se refiere a un indazol que presenta actividad analgésica, a un procedimiento para la preparación del mismo y a una composición farmacéutica que contiene el mismo.

El dolor crónico está muy extendido. Por término medio aproximadamente 20% de la población adulta lo padece, y está generalmente asociado a cuadros críticos caracterizados por lesiones crónicas y/o degenerativas.

10 Los ejemplos típicos de patologías caracterizadas por dolor crónico son la artritis reumatoidea, la osteoartritis, la fibromialgia, las neuropatías, etc. [Ashburn M.A., Staats P.S. Management of chronic pain. *Lancet* 1999; 353: 1865-69].

15 El dolor crónico con frecuencia es debilitador, es la causa de incapacitación laboral y de la pobre calidad de vida. Por lo tanto tiene además consecuencias económicas y sociales desfavorables.

20 Los fármacos analgésicos actualmente utilizados en el tratamiento del dolor crónico pertenecen básicamente a dos clases: los fármacos no esteroideos antiinflamatorios (NSAID), que combinan la actividad analgésica y la actividad antiinflamatoria, y los analgésicos opioides. Estas clases constituyen la base de la "escala analgésica" en tres etapas sugerida por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento farmacéutico del dolor [Textbook of Pain. 4ª ed. P.D. Wall y R. Melzack Eds. Churchill Livingstone, 1999].

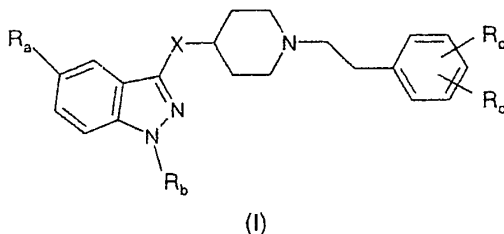
25 El dolor crónico resulta de muy difícil tratamiento utilizando los tratamientos actualmente disponibles. Por lo tanto el desarrollo de nuevos analgésicos ha sido siempre uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica. No obstante, a pesar de los exhaustivos esfuerzos investigadores dirigidos hacia la identificación de un compuesto analgésico adecuado, existe un número significativo de pacientes cuya dolencia del dolor no está siendo tratada de manera adecuada. [Schzol, J., Woolf, J. C. Can we conquer pain? *Nat. Neurosci.* 2002; 5: 1062-76].

30 El documento WO 03/004026 da a conocer compuestos de 1-feniletilpiperidina utilizados como analgésicos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que una nueva familia de indazoles presenta dichas propiedades.

En su primer aspecto, la presente invención se refiere así a un indazol de fórmula general:

35



en la que

40 X es C(O)NHCH₂, NHC(O) o NHC(O)CH₂;

R_a es H, NH₂C(O), CH₃C(O)NH, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado o halógeno;

45 R_b es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo (C₁-C₃)-arilo sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno, con un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo alcoxi C₁-C₃;

y en la que

50 a) cuando X es C(O)NHCH₂

R_c es hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometil, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' son H, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

55 R_d es H, hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometil, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente,

con la condición, sin embargo, de que cuando R_a y R_d son ambos H, y R_b es isopropilo, entonces R_c no es hidroxilo;

b) cuando X es NHC(O) o NHC(O)CH_2

R_c y R_d que pueden ser iguales o diferentes son H, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 , halógeno, amino, alquil di- (C_1-C_3) -amino, alquil tri- (C_1-C_3) -amonioetil, nitro, trifluorometilo, nitrilo, $\text{CH}_3\text{C(O)NH}$, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$, CH_3SO_2 , $R'R''\text{NSO}_2$, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente,

y sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos típicos de ácidos farmacéuticamente aceptables son: oxálico, maleico, metansulfónico, paratoluensulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, clorhídrico, fosfórico o sulfúrico.

Los significados preferidos de R_a son H y alquilo C_1-C_3 .

Los significados preferidos de R_b son H y alquilo C_1-C_3 .

Los significados preferidos de R_c son H, NO_2 , NH_2 , OH y alcoxi C_1-C_3 .

El significado preferido de R_d es H.

La actividad analgésica de los compuestos de fórmula (I) se descubrió por medio de dos modelos experimentales en la rata: hiperalgia mecánica provocada por ACF e hiperalgia mecánica en neuropatía diabética provocada por estreptozocina.

Como resulta evidente para un experto en la materia, los modelos experimentales mencionados anteriormente pueden considerarse como un pronóstico de la actividad en el hombre.

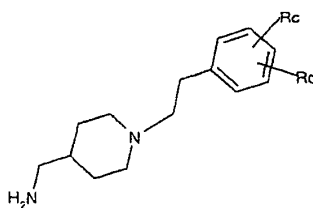
La hiperalgia provocada por ACF es un síndrome caracterizado por la activación de circuitos con la tarea de controlar la respuesta inflamatoria y asociada a la aparición de condiciones que interfieren con la percepción del dolor. La inyección de ACF puede de hecho provocar periféricamente la liberación de sustancias específicas (mediadores de la respuesta inflamatoria y agentes alérgicos) responsables de la lesión local y centralmente, a nivel de la médula espinal, determinando cambios bioquímicos que soportan la ampliación de la percepción del dolor. Como es conocido, este modelo constituye una herramienta válida para investigar fármacos destinados a su utilización en el tratamiento del dolor inflamatorio en el hombre, y en particular, en el control de enfermedades tales como la hiperalgia y la alodinia.

Los ejemplos típicos de patologías humanas caracterizados por este tipo de dolor asociado a procesos inflamatorios degenerativos son la artritis reumatoidea y la osteoartritis.

A su vez, la neuropatía diabética provocada por la estreptozocina en la rata representa un síndrome dependiente de insulina caracterizado por una disminución coincidente en la velocidad de conducción de los nervios motores y sensitivos y la aparición de numerosas anomalías en la percepción del dolor. Como es conocido, este modelo experimental constituye una herramienta útil para la investigación de fármacos destinados a su utilización en el tratamiento del dolor neuropático en el hombre. En particular, el modelo representa un ejemplo válido de hospedador completo de dolores neuropáticos caracterizados por fenómenos tales como la hiperalgia y la alodinia después de las lesiones primarias o disfunciones del sistema nervioso. Los ejemplos típicos de patologías humanas caracterizadas por disfunciones de este tipo y por la presencia del dolor neuropático son la diabetes, el cáncer, las enfermedades de inmunodeficiencia, traumatismos, isquemia, esclerosis múltiple, neuralgias ciáticas, neuralgias del nervio trigémino y síndromes posherpéticos.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) en el que $X = \text{C(O)NHCH}_2$ y las sales de adición del ácido de la misma con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

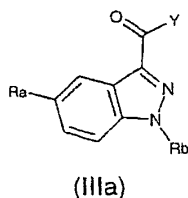
a) reacción de una amina de fórmula (II)



(II)

en la que

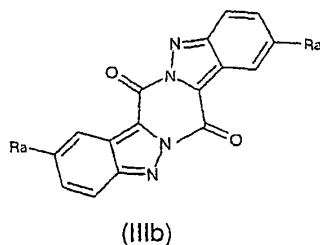
5 R_c y R_d tienen los mismos significados indicados anteriormente o, cuando R_c o R_d es un grupo amino o alcohólico, R_c y R_d pueden ser un grupo amino o alcohólico protegido por el grupo protector de tipo convencional, con un derivado de un ácido indazol-carboxílico de fórmula (IIIa)



en la que

10 R_a y R_b tienen los mismos significados indicados anteriormente, e

15 Y es un átomo de Cl o Br, o un grupo OR o OC(O)R, en las que R es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o con un derivado de un ácido indazol-carboxílico de fórmula (IIIb)



en la que

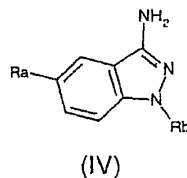
20 R_a tiene los significados indicados anteriormente,

b) escisión de cualquier grupo protector posible del grupo amino o alcohólico mencionado anteriormente, y

25 c) formación opcional de una sal de adición de ácido de la indazolamida de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que $X = NH(CO)$ o $NH(CO)CH_2$ y las sales de adición de ácido de la misma con los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

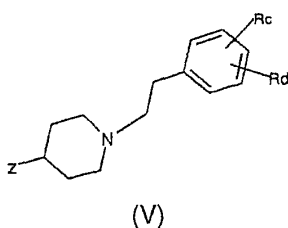
30 a') reacción de una amina de fórmula (IV)



en la que

35 R_a y R_b tienen los significados indicados anteriormente,

está condensada con un derivado de un ácido carboxílico de fórmula (V)



en la que

5 R_c y R_d tienen los significados indicados anteriormente, o, cuando R_c o R_d es un grupo amino o alcohólico, R_c o R_d pueden ser un grupo amino o alcohólico protegido por un grupo protector de tipo convencional, y

Z es un grupo C(O)Y o CH₂C(O)Y en la que Y es un átomo de Cl o Br, o un grupo OR o OC(O)R, donde R es una alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

10 b') escisión de cualquier grupo protector posible del grupo amino o alcohólico mencionado anteriormente, y

c') formación opcional de una sal de adición de ácido de la indazolamida de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

15 Resultará evidente para un experto en la materia que algunos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también a partir de otro compuesto de fórmula (I) por técnicas convencionales. Por ejemplo, cuando R_c y/o R_d son un grupo NO₂ éste último puede reducirse para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que R_c y/o R_d son NH₂.

20 La amina de fórmula (II) puede obtenerse según procedimientos convencionales. Por ejemplo, por alquilación de isonipecotamida con un haluro adecuado y a continuación reducción de la amida a amina primaria (documento WO 9807728) o mediante protección de aminometilpiperidina con benzaldehído (*Synthetic Communications* 22(16), 2357-2360, 1992), alquilación con un haluro adecuado y desprotección.

25 El producto intermedio de fórmula (II) en el que R_c y R_d tienen los significados indicados anteriormente es nuevo. Este producto intermedio es así otro aspecto de la presente invención.

30 Los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) pueden obtenerse también según procedimientos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IIIa) en los que Y es cloro pueden obtenerse a partir del ácido correspondiente con cloruro de tionilo (*J. Med. Chem.*, 1976, Vol. 19 (6), págs. 778-783), mientras que los compuestos de fórmula (IIIa) en la que Y es OR u OC(O)R pueden obtenerse por medio de reacciones conocidas de esterificación o de formación de anhídridos mixtos (R. C. Larok, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, págs. 965-966). A su vez, los compuestos de fórmula (IIIb) pueden obtenerse según J.O.C., 1958, Vol. 23, pág. 621.

35 A su vez, los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse según los procedimientos convencionales descritos en la bibliografía, por ejemplo en *J. of Heterocyclic Chemistry*, 1979 (16) 783-784, o en *J.A.C.S.*, 1943 (65) 1804-1806.

40 Los compuestos de fórmula (V) pueden obtenerse según procedimientos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (V) en los que Y es cloro pueden obtenerse por saponificación de los ésteres correspondientes seguida de tratamiento con cloruro de tionilo.

Preferentemente, las etapas (a) y (a') se realizan haciendo reaccionar:

- un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIa) en la que Y es cloro, o

45 - un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIb), o

- un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) en la que Y es cloro,

50 en presencia de un diluyente adecuado y a una temperatura entre 0 y 140°C, durante un tiempo entre 0,5 y 20 horas.

Preferentemente, la temperatura de reacción está comprendida entre 15 y 40°C. Más preferentemente, el tiempo de reacción está comprendido entre 1 y 18 horas.

55 Preferentemente el diluyente es aprótico, polar o apolar. Aún más preferentemente es aprótico apolar. Los ejemplos de diluyentes apróticos apolares adecuados son los hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, tolueno. Los ejemplos de diluyentes polares apróticos adecuados son dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

60 En las formas de realización en las que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto fórmula (IIIa) en las que Y es cloro, o en las que un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en la que Y es cloro, las etapas (a) y, respectivamente, (a') mencionadas anteriormente se llevan a cabo preferentemente en presencia de un receptor orgánico o inorgánico de ácidos.

Los ejemplos de receptores orgánicos adecuados de ácidos son piridina, trietilamina y similares. Los ejemplos de receptores inorgánicos adecuados de ácidos son los carbonatos y bicarbonatos alcalinos.

65

En las etapas (b) y (b'), la escisión del grupo protector del grupo amino o alcohólico se lleva a cabo preferentemente por técnicas conocidas en la química de grupos protectores.

5 A su vez, las etapas (c) y (c') están preferentemente precedidas por una etapa de aislamiento de la indazolamida de fórmula (I).

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una sal de adición del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.

15 Un ejemplo típico de un estado patológico que puede beneficiarse del tratamiento con una composición farmacéutica según la presente invención es el dolor crónico. Por lo general este dolor crónico se debe a lesiones crónicas o a procesos degenerativos tales como la artritis reumatoidea, la osteoartritis, la fibromialgia, el dolor oncológico, el dolor neuropático y similares.

20 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en una forma galénica adecuada.

Los ejemplos de formas galénicas adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para administración bucal; cremas, pomadas y parches medicados para administración tópica; supositorios para administración rectal y soluciones esterilizadas para inyectables, aerosol o administración oftálmica.

25 De manera ventajosa, estas formas galénicas se formularán de tal manera que proporcionen liberación controlada a lo largo del tiempo del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable. De hecho, dependiendo del tipo de tratamiento, el tiempo requerido de liberación puede ser muy corto, normal o prolongado.

30 Las formas galénicas pueden contener también otros ingredientes convencionales tales como: conservantes, estabilizantes, tensoactivos, tampones, sales para la regulación de la presión osmótica, emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares.

35 Además, cuando se requieren terapias específicas, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos cuyo acompañante es terapéuticamente útil.

40 La cantidad del compuesto de fórmula (I) o de la sal del ácido farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar en un amplio intervalo dependiendo de factores conocidos, tales como por ejemplo, el tipo de enfermedad que ha de tratarse, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma galénica, la vía de administración seleccionada, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto seleccionado de fórmula (I). Sin embargo, un experto en la materia puede determinar fácilmente y de manera rutinaria la cantidad óptima.

45 Por lo general, la cantidad del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que garantice un nivel de administración desde 0,001 a 100 mg/kg/día. Aún más preferentemente, desde 0,1 a 10 mg/kg/día.

50 Las formas galénicas de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas por el farmacéutico y comprenden mezclado, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

Los ejemplos siguientes ilustrarán la invención de manera no limitativa.

55 En los ejemplos siguientes los sustituyentes en el anillo aromático (R_c y R_d) están indicados con numeración en negrita.

Ejemplo 1

60 **Hydrochloruro de N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (AF3R298)**

(I, R_a = R_b = R_d = H; R_c = 4-NO₂; X = C(O)NHCH₂)

a) N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetiliden-amina

65 Se añadió gota a gota benzaldehído (4,6 g; 0,044 moles) a una solución de 4-amino-metilpiperidina (5,0 g; 0,044 moles) en tolueno (20 ml). La solución obtenida de este modo se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A

continuación el disolvente se eliminó por evaporación y se redujo la presión y el residuo se absorbió dos veces con tolueno para dar el producto deseado que se utilizó como tal sin purificación adicional.

b) 1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinilmetano-amina

5 Se disolvió el producto del ejemplo 1a) (8,8 g; 0,044 moles) en etanol absoluto (50 ml) y se añadió a una suspensión que contenía bromuro de 2-(4-nitrofenil)etilo (10,0 g; 0,044 moles) y carbonato potásico anhidro (12,1 g; 0,088 moles) en etanol absoluto (100 ml). La suspensión así obtenida se hirvió a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a continuación a temperatura ambiente y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo así obtenido se puso en suspensión a continuación en HCl 3 N (50 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se transfirió a continuación a un embudo de decantación y la fase ácida acuosa se lavó con acetato de etilo (4 x 50 ml), la fase acuosa se alcalinizó a continuación por adición de NaOH 6 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida para proporcionar el producto deseado (9 g).

15 ¹H-RMN (δ, CDCl₃ + D₂O): 1,43-1,50 (m, 3H); 1,76 (d J=12 Hz, 2H); 2,03 (t, J=12 Hz, 2H); 2,67-2,52 (m, 4H); 2,82-3,06 (m, 4H); 7,39 (d, J=9 Hz, 2H); 8,12 (d, J=9 Hz, 2H); 7,95 (quintuplete, J=1 Hz, 1H).

c) Hidrocloreto de N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carboxamida

20 Se añadió una solución del producto del ejemplo 1b) (8,4 g; 0,032 moles) en tolueno (85 ml), utilizando un embudo de decantación a una suspensión que contenía 7H,14H-indazol(2',3':4,5)pirazina(1,2-b)indazol-7,14,diona (4,6 g, 0,016 moles) preparado como se describe en J.O.C.,1958, Vol. 23, pág. 621, en tolueno (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 38 horas y se filtró a continuación. Se separó del sólido y se añadió a una solución saturada agitada de NaHCO₃ (200 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto sólido así obtenido se convirtió en el correspondiente hidrocloreto por disolución en etanol absoluto, adición de cloruro de hidrógeno en etanol y recristalización en etanol, para dar el producto deseado (4,2 g).

30 p.f.: 251-252,5°C

Análisis elemental para C₂₂H₂₅N₅O₃·HCl

	C	H	N
% encontrado	59,60	5,96	15,77
% calculado	59,52	5,90	15,78

35 ¹H-RMN (δ, DMSO): 1:52-2,11 (m, 5H); 2,85-3,02 (m, 2H); 3,17-3,64 (m, 8H); 7,19-7,28 (m, 1H); 7,36-7,46 (m, 1H); 7,53-7,56 (m, 3H); 8,13-8,26 (m, 3H); 8,55 (t, J=6 Hz, 1H); 10,82 (s ancho, 1H); 13,70 (s, 1H).

Ejemplo 2

Dihidrocloreto de N((1-(2-(4-aminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (AF3R02)

40 (I, R_a = R_b = R_d = H, R_c = 4-NH₂, X = C(O)NHCH₂)

45 Una solución del producto del ejemplo 1c) en forma de base (3 g; 0,007 moles) en etanol de 95° (200 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%-C (0,3 g) a 40 psi durante 3 horas. La mezcla se filtró a continuación y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto así obtenido se cristalizó en acetato de etilo y se transformó en el correspondiente hidrocloreto por disolución en una mezcla de acetato de etilo:etanol = 9:1 y adición de cloruro de hidrógeno en etanol para proporcionar el producto deseado (1,2 g)

50 p.f.: 271-273°C (descomp.)

Análisis elemental para C₂₂H₂₇N₅O·2HCl ½ H₂O

	C	H	N
% encontrado	57,31	6,68	15,05
% calculado	57,52	6,58	15,24

55 ¹H-RMN (δ, DMSO + D₂O): 1,45-1,66 (m, 2H); 1,80-2,00 (m, 3H); 2,86-3,14 (m, 4H); 3,19-3,35 (m, 4H); 3,46-3,80 (m, 2H + HDO); 7,22-7,35 (m, 3H); 7,35-7,49 (m, 3H); 7,64 (d, J=9 Hz; 1H); 8,17 (d, J=9 Hz, 1H).

Ejemplo 3**Oxalato de N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida (AF3R306)**

5 (I, R_a = R_d = H, R_b = i-C₃H₇, R_c = 4-NO₂, X = C(O)NHCH₂)

Se añadió cloruro de ácido 1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxílico (2,45 g; 0,011 moles), preparado como se describe en el documento EP-B1-0 975 623 en porciones a una solución del producto 1b) (3,0 g; 0,011 moles) y de trietilamina (4,6 ml; 0,033 moles) en tolueno (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se absorbió con NaOH 1 N y diclorometano. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y el resto así obtenido se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo para dar el producto deseado (5,5 g) que se transformó a continuación en el correspondiente oxalato por disolución en acetato de etilo, adición de una cantidad estequiométrica de ácido oxálico y recristalización en acetato de etilo:etanol = 9:1, dos veces, para dar la sal deseada (3,5 g).

p.f.: 98°C (descomp.)

Análisis elemental para C₂₅H₃₁N₅O₃·C₂H₂O₄ ½ H₂O

20

	C	H	N
% encontrado	59,27	6,15	12,72
% calculado	59,11	6,25	12,77

1H-RMN (δ, DMSO + D₂O): 1,55 (d, J=7 Hz, 6H); 1,44-1,66 (m, 2H); 1,83-2,02 (m, 3H); 2,98 (t, J=12 Hz, 2H); 3,10-3,40 (m, 6H); 3,55 (d, J=12 Hz, 2H); 5,07 (septuplete, J=7 Hz, 1H); 7,28 (t, J=8 Hz, 1H); 7,46 (t, J=7 Hz, 1H); 7,59 (d, J=9 Hz, 2H); 7,79 (d, J=8 Hz, 1H); 8,11-8,26 (m, 3H); 8,42 (t, J=6 Hz, 1H).

25

Ejemplo 4**Dihidrocloruro de N((1-(2-(4-aminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida (AF3R294)**

30

(I, R_a = R_d = H, R_b = i-C₃H₇, R_c = 4-NH₂, X = C(O)NHCH₂)

Una solución del producto del ejemplo 3, en forma de base (2,7 g; 0,006 moles) en etanol de 95° (30 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%-C (0,27 g) a 40 psi durante 5 horas. La mezcla se filtró a continuación y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto así obtenido se transformó en el correspondiente hidrocloruro por disolución en acetato de etilo, adición de cloruro de hidrógeno en etanol y recristalización en una mezcla de acetato de etilo:etanol = 8:2 para dar el producto deseado (1,4 g)

35

p.f.: 278°C (descomp.)

40

Análisis elemental para C₂₅H₃₃N₅O·2HCl H₂O

	C	H	N
% encontrado	59,05	7,42	13,63
% calculado	58,82	7,31	13,72

¹H-RMN (δ, DMSO): 1,55 (d, J=7 Hz, 6H); 1,45-2,13 (m, 5H); 2,80-3,64 (m, 10H); 5,08 (septuplete, J=7 Hz, 1H); 7,20-7,49 (m, 6H); 7,79 (d, J=9 Hz, 1H); 8,18 (d, J=9 Hz, 1H) 8,39 (t, J=6 Hz, 1H); 9,15-11,18 (m, 4H)

45

Ejemplo 5**Hidrocloruro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-feniletil)piperidina-4-carboxamida (AF3R334)**

50

(I, R_a = R_c = R_d = H, R_b = CH₃, X = NHC(O))

a) Hidrocloruro del ácido 1-(2-feniletil)-4-piperidin-carboxílico

Una suspensión de 1-(2-feniletil)-4-carboxipiperidina (12,2 g, 0,047 moles) obtenida como se describe en *J. Med. Chem.*, 1996 (39), 749-756, en NaOH 1 N (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se acidificó con HCl 6 N a pH 2, se concentró por evaporación a presión reducida y el sólido así obtenido se filtró y se secó en una estufa al vacío para dar el producto deseado (12,1 g).

55

¹H-RMN (δ, DMSO + D₂O): 1,79-2,19 (m, 4H); 2,43-3,74 (m, 9H); 7,18-7,41 (m, 5H);

b) Hidrocluro de cloruro de 1-(2-feniletíl)-4-piperidincarbonilo

5 Una suspensión del producto del ejemplo 5a) (2,0 g; 0,007 moles) y de cloruro de tionilo (0,81 ml; 0,011 moles) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó a continuación por evaporación a presión reducida y el residuo se absorbió con tolueno (2 x 20 ml) para dar el producto deseado (2,2 g) que se utilizó como tal sin purificación adicional.

10 c) Hidrocloruro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-feniletíl)piperidina-4-carboxamida

Se añadió el producto del ejemplo 5b) (1,68 g; 0,006 moles) a una solución de 1-metil-1H-3-indazolamina (0,86 g; 0,006 moles) preparado como se describe en el *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1979 (16), 783-784, y de trietilamina (2,4 ml, 0,018 moles) en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo así obtenido se absorbió con NaOH 1 N y diclorometano y se transfirió a un embudo decantador. Se separó la fase orgánica, se secó sobre NaSO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto así obtenido se transformó en el correspondiente hidrocloruro por disolución en etanol, adición de cloruro de hidrógeno en etanol y recristalización en etanol, para dar la sal deseada (1,6 g).

20 p.f.: 235-237°C

Análisis elemental para C₂₂H₂₆N₄O.HCl ½ H₂O

	C	H	N
% encontrado	65,71	6,80	13,73
% calculado	65,50	6,87	13,89

25 ¹H-RMN (δ, DMSO + D₂O): 1,91-2,27 (m, 4H) 2,70-3,42 (m, 7H); 3,63-3,75 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 7,10 (t, J=8 Hz, 1H); 7,22-7,46 (m; 6H); 7,56 (d, J=8 Hz, 1H) 7,74 (d, J=8 Hz, 1H); 10,51 (s, 1H).

Ejemplo 6

30 **Hidrocluro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-metoxifenil)etil)piperidina-4-carboxamida (AF3R328)**

(I, R_a = R_d = H, R_b = CH₃, R_c = 4-OCH₃, X = NHC(O))

35 a) Hidrocluro del ácido 1-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-piperidin-carboxílico

El producto del título (15,8 g) se obtuvo operando de manera similar a la descrita en el ejemplo 5a) pero partiendo de 1-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-carboxipiperidina (16,5 g; 0,057 moles), preparado como se describe en el documento US nº 6.017.931, en lugar de 1-(2-fenietil)-4-carboxipiperidina.

40 ¹H-RMN (δ, DMSO): 1,80-2,17 (m, 4H); 2,41-3,74 (m, 7H); 3,73- (s, 3H); 6,89 (d, J=9 Hz, 2H); 7,19 (d, J=9 Hz, 2H) 11,00 (s ancho, 1H); 12,53 (s ancho, 1H)

45 b) Hidrocluro del cloruro de 1-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-piperidincarbonilo

Se obtuvo el producto del título (14,2 g) partiendo del producto del ejemplo 6a) (13,8 g; 0,048) y actuando de manera similar a la descrita en el ejemplo 5b). El producto así obtenido se utilizó como tal sin purificación adicional.

50 c) Hidrocluro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidina-4-carboxamida

El producto del título (9,2 g) se obtuvo partiendo del producto del ejemplo 6b) (14,2 g; 0,045 moles) y de la 1-metil-1H-3-indazolamina (6,6 g; 0,045 moles) y actuando de manera similar a la descrita en el ejemplo 5c). Se utilizó una mezcla de acetato de etilo:etanol 9:1 como disolvente de cristalización.

55 p.f.: 137-139°C (descomp.)

Análisis elemental para C₂₃H₂₈N₄O₂·HCl H₂O

	C	H	N
% encontrado	61,80	7,14	12,45
% calculado	61,80	6,99	12,53

¹H-RMN (δ, DMSO): 1,95-2,25 (m, 4H) 2,69-3,48 (m, 7H); 3,57-3,70 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 6,92 (d, J=9 Hz, 2H); 7,08 (t, J=9 Hz, 1H); 7,20 (d, J=9 Hz, 2H); 7,38 (t, J=8 Hz, 1H); 7,56 (d, J=9 Hz, 1H); 7,76 (d, J=8 Hz, 1H); 10,36-11,07 (m, 2H)

5 Ejemplo 7

Hidrocluro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-2-4-hidroxifenil)etil)piperidina-4-carboxamida (AF3R330)

(I, R_a = R_d = H, R_b = CH₃, R_c = 4-OH, X = NHC(O))

10 Se añadió gota a gota una solución del producto del ejemplo 6c) (6,7 g; 0,017 moles) en diclorometano (300 ml) a una solución de BBr₃ (8,5 g; 0,034 moles) en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación se añadió agua con cuidado y la mezcla se alcalinizó con NaOH 1 N a pH = 9 y se transfirió a un embudo de decantación. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo así obtenido (4,4 g) se purificó por cromatografía instantánea utilizando una mezcla CHCl₃:MeOH = 9:1 como eluyente. Se obtuvieron de este modo 3 g del producto y se transformaron en el hidrocloreto correspondiente por disolución en etanol, adición de cloruro de hidrógeno en etanol, evaporación del disolvente y cristalización en una mezcla de acetato de etilo:etanol 9:1 para dar el producto deseado (2,8 g).

20 p.f.: 249-252°C

Análisis elemental para C₂₂H₂₆N₄O₂·HCl $\frac{2}{3}$ H₂O

	C	H	N
% encontrado	62,14	6,64	13,45
% calculado	61,91	6,69	13,13

25 ¹H-RMN (δ, DMSO): 1,96-2,25 (m, 4H) 2,67-3,47 (m, 7H); 3,63 (d, J=12 Hz, 2H); 3,95 (s, 3H); 6,69-6,80 (m, 2H); 7,00-7,13 (m, 3H); 7,38 (t, J=9 Hz, 1H); 7,56 (d, J=9 Hz, 1H); 7,76 (d, J=9 Hz, 1H); 9,37 (s ancho, 1H); 10,35-10,90 (m, 2H)

30 Ejemplo 8

Hidrocluro de N((1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida (AF3R296)

35 (I, R_a = CH₃, R_b = i-C₃H₇, R_c = 4-OH, R_d = H, X = C(O)NHCH₂)

a) 1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinilmetano-amina

40 Se obtuvo el producto del título (9,3 g) actuando de manera similar a la descrita en el ejemplo 1b) pero partiendo del producto del ejemplo 1a) (7,5 g, 0,037 moles) y bromuro de 2-(4-hidroxifenil)etilo (7,5 g; 0,037 moles), preparado tal como se describe en Acta Chemica Scandinava (1947-1973), 1967, 21 (1), 52-62, en lugar del bromuro de 2-(4-nitrofenil)etilo.

45 ¹H-RMN (δ, CDCl₃ + D₂O): 1,15-1,41 (m, 3H); 1,74 (d; J=9 Hz, 2H); 1,90-2,07 (m, 2H); 2,45-2,61 (m, 4H); 2,65-2,75 (m, 2H); 3,01 (d, J=12 Hz, 2H); 6,75 (d, J=9 Hz, 2H); 7,00 (d, J=9 Hz, 2H).

b) Éster isopropílico del ácido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carboxílico

50 Se añadió una suspensión del 60% de yoduro sódico en aceite mineral (17,1 g; 0,43 moles) a una suspensión de ácido 5-metil-1H-indazol-3-carboxílico (30 g; 0,17 moles) preparada como se describe en *J. Heterocyclic Chem.*, 1964, Vol.1 (5) 239-241, en dimetilformamida (450 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 70°C. Después de 30 minutos, se añadió bromuro de isopropilo (48 ml, 0,51 moles).

55 Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a 70°C. Después de enfriar, se añadió agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con éter dietílico. Se lavó la fase orgánica con agua saturada con bicarbonato sódico, y, por último, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida.

De esta manera se obtuvieron 20 g de un aceite, que se purificaron por cromatografía instantánea, eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo = 7:3 para proporcionar 12 g del producto deseado.

60 ¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.47 (d, J=6 Hz, 6H); 1.64 (d, J=7 Hz, 6H); 2.50 (d, J=1 Hz, 3H); 4.92 (septuplete, J=7 Hz, 1H); 5.39 (septuplete, J=6 Hz, 1H); 7.23 (dd, J=9;1 Hz, 1H); 7.40 (d, J=9 Hz, 1H); 7.95 (quintuplete, J=1 Hz, 1H).

c) Ácido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carboxílico

Se calentó a reflujo durante 3 horas una suspensión del producto preparado según el ejemplo 8b) (8 g; 0,03 moles) en NaOH 1 M (42 ml). Se vertió a continuación en agua, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con diclorometano. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron 7 g del producto deseado.

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.61 (d J=7 Hz, 6H); 2.44 (s, 3H); 4.88 (septuplete, J=7 Hz, 1H); 7.19 (d, J=9 Hz, 1H); 7.34 (d, J=9 Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 9.32 (s ancho, 1H).

d) Cloruro del ácido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol

Se añadió cloruro de tionilo (6,78 g; 0,057 moles) a una suspensión del producto preparado según el ejemplo 8c) (4,01 g; 0,019 moles) en tolueno (70 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y se absorbió dos veces con tolueno (50 ml x 2) para proporcionar el producto deseado (4,3 g) que se utilizó como tal sin purificación adicional.

e) Hidrocluro de N((1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida

Actuando de manera similar a la descrita en el ejemplo 3 pero utilizando el producto del ejemplo 8a) (4,0 g; 0,017 moles) y el cloruro del ácido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carboxílico (4,0 g, 0,017 moles), preparado como se describe en el ejemplo 8d) anterior, se obtuvieron 4,5 g del producto deseado, y éste se transformó en el correspondiente hidrocloruro por disolución en etanol absoluto, adición de cloruro de hidrógeno en etanol y recristalización en etanol para dar la sal deseada (3,2 g).

p.f.: 257,5-259,5°C

Análisis elemental para C₂₆H₃₄N₄O₂ HCl

	C	H	N
% encontrado	66,20	7,75	11,87
% calculado	66,30	7,49	11,89

¹H-RMN (δ, DMSO): 1,53 (d, J=7 Hz, 6H); 1,44-1,76 (m, 3H); 1,87 (d, J=12 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,79-3,45 (m, 8H); 3,54 (d, J=12 Hz, 2H); 5,03 (septuplete, J=7 Hz, 1H); 6,73 (d, J=9 Hz, 2H); 7,05 (d, J=9 Hz, 2H); 7,26 (d,d J=9,2 Hz, 1H); 7,67 (d, J=9 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,30 (t, J=6 Hz, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,35 (s ancho, 1H).

Ensayos1. Hiperalgia mecánica provocada por ACF en la rata

Se utilizaron ratas CD macho que pesaban entre 150 y 200 g a su llegada. Utilizando un analgesiómetro, se seleccionaron las ratas que presentaban una respuesta umbral a un estímulo mecánico nocirreceptivo entre 150 y 180 g. Aplicando un aumento gradual en la presión sobre la zona dorsal de la pata trasera izquierda de la rata, el instrumento permite registrar la respuesta nocifensiva, expresada en gramos, correspondiente al momento en el que el animal repliega su pata [Randall, L.O. y Semite, J.J. A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* (1957); 111: 409-419].

Se provocó hiperalgia por inyección unilateral de 150 µl del adyuvante completo de Freund (ACF) en la superficie de la planta de la pata trasera izquierda del animal [Andrew D., Greenspan J.D., Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J. Neurophysiol.*, 1999; 82(5): 2649-2656; Hargreaves K., Dubner R., Brown R., Joris C., Floris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgia. *Pain* 1988; 32: 77-88].

Se probaron los compuestos bajo examen (dosis 10⁻⁵ mol/kg) realizando el ensayo 23 horas después de la inyección de ACF.

Se comparó el dolor umbral medido en animales de referencia 1 h después de tratamiento con el medido en los animales tratados con el producto a examen. Los animales de referencia se trataron con el mismo vehículo (agua) utilizado para administrar los productos a examen. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 - Efecto sobre ACF

Tratamiento	Nº de ratas	Dolor umbral (g) 1 h tras el tratamiento
Vehículo	12	121 ± 4,1
AF3R294	12	194 ± 22,4
AF3R296	12	151 ± 10,7
AF3R298	12	174 ± 9,8
AF3R302	12	160 ± 10,2
AF3R306	12	186 ± 11,0
AF3R328	12	150 ± 8,7
AF3R330	12	161 ± 10,5
AF3R334	12	170 ± 11,0

El dolor umbral de animales normales de igual peso/edad = 155 ± 2,1 g.

5

2. Hiperlagesia mecánica en ratas con diabetes provocada por la estreptozotocina

Se utilizaron ratas CD macho que pesaban entre 240 y 300 g a su llegada.

10

Se provocó el síndrome diabético mediante una sola inyección intraperitoneal (i.p.) de 80 mg/kg de estreptozotocina disuelta en solución fisiológica esterilizada [Courteix C., Eschalié A., Lavarenne J., Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain*, 1993; 53:81-88; Bannon A.W., Decker M.W., Kim D.J., Campbell J.E., Arneric S.P., ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. *Brain Res.*, 1998; 801: 158-63].

15

Después de por lo menos tres semanas tras la inyección de estreptozotocina, se seleccionaron las ratas que tenían un nivel de glucemia ≥ 300 mg/dl y que presentaban una respuesta umbral a un estímulo mecánico nocirreceptivo ≤ 120 g. Los niveles de glucemia se midieron con un reflectómetro utilizando tiras de reactivo impregnadas con glucosa oxidasa. El dolor umbral se midió utilizando un analgesiómetro. Aplicando un aumento gradual en la presión de la zona dorsal de la pata trasera izquierda de la rata, el instrumento permite registrar la respuesta nocidefensiva expresada en gramos, correspondiente al momento en el que el animal retrae su pata.

20

A las 2 h del tratamiento, el dolor umbral medido en animales de referencia se comparó con el medido en los animales tratados con el producto a examen (dosis 10^{-5} moles/kg).

25

Se trataron animales de referencia con el mismo vehículo (agua) utilizado para administrar los productos a examen. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

30

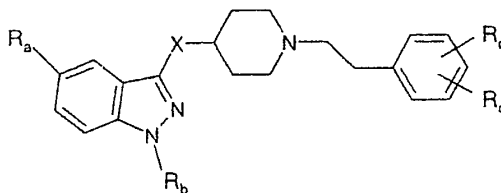
Tabla 2 - Efecto sobre la neuropatía diabética

Tratamiento	Nº de ratas	Dolor umbral (g) 2 h tras el tratamiento
Vehículo	8	112 ± 4,0
AF3R294	8	198 ± 18,6
AF3R296	8	154 ± 8,7
AF3R298	8	170 ± 10,2
AF3R302	8	164 ± 10,2
AF3R306	8	184 ± 13,8
AF3R328	8	158 ± 6,2
AF3R330	8	171 ± 9,6
AF3R334	8	184 ± 10,5

El dolor umbral de los animales normales de igual peso/edad = 240 ± 8,7 g.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



(I)

5

en la que

X es C(O)NHCH₂, NHC(O) o NHC(O)CH₂;

10

R_a es H, NH₂C(O), CH₃C(O)NH, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, o halógeno;

15

R_b es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo (C₁-C₃)-arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 átomos de halógeno, con un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo alcoxi C₁-C₃;

y en la que

a) cuando X es C(O)NHCH₂

20

R_c es hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometil, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' son H, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

25

R_d es H, hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometil, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente,

con la condición, sin embargo, de que cuando R_a y R_d son ambos H, y R_b es isopropilo, entonces R_c no es hidroxilo;

b) cuando X es NHC(O) o NHC(O)CH₂

30

R_c y R_d que pueden ser iguales o diferentes son H, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, halógeno, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometil, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente,

35

y sus sales de adición de ácido con los ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R_a es H o alquilo C₁-C₃.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R_b es H o alquilo C₁-C₃.

40

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_c es H, NO₂, NH₂, OH o alcoxi C₁-C₃.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_d es H.

45

6. Sal de adición de ácido de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el ácido se selecciona de entre el grupo que comprende ácido oxálico, maleico, metansulfónico, paratoluensulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, clorhídrico, fosfórico y sulfúrico.

50

7. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

8. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el hidrocloreto de N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carboxamida.

55

9. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N((1-(2-(4-aminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el dihidrocloruro de N((1-(2-(4-aminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carboxamida.

5 11. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 12. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el oxalato de N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida.

13. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N((1-(2-(4-aminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 14. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el dihidrocloruro de N((1-(2-(4-aminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida.

20 15. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-feniletil)piperidina-4-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

16. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el hidrocloreuro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-feniletil)piperidina-4-carboxamida.

25 17. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-metoxifenil)etil)piperidina-4-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

18. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el hidrocloreuro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-metoxifenil)etil)piperidina-4-carboxamida.

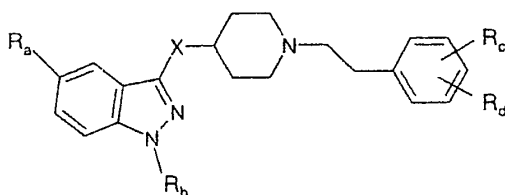
30 19. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-hidroxifenil)etil)piperidina-4-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

35 20. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el hidrocloreuro de N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-hidroxifenil)etil)piperidina-4-carboxamida.

21. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es la N((1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

40 22. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es el hidrocloreuro de N((1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carboxamida.

23. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

y sus sales de adición de ácido con los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables,

en la que

X es C(O)NHCH₂;

R_a es H, NH₂C(O), CH₃C(O)NH, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, o halógeno;

R_b es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo (C₁-C₃)-arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 átomos de halógeno, con un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo alcoxi C₁-C₃;

R_c es hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' son H, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

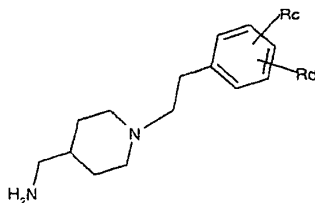
5 R_d es H, hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente,

con la condición, sin embargo, de que cuando R_a y R_d son ambos H, y R_b es isopropilo, entonces R_c no es hidroxilo;

caracterizada porque comprende las etapas siguientes:

10

a) la reacción de una amina de fórmula (II)

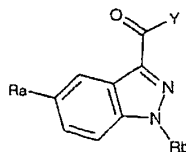


(II)

15 en la que

R_c y R_d tienen los mismos significados indicados anteriormente o, cuando R_c o R_d es un grupo amino o alcohólico, R_c y R_d pueden ser un grupo amino o alcohólico protegido por un grupo protector convencional,

20 con un derivado de un ácido indazol-carboxílico de fórmula (IIIa)



(IIIa)

en la que

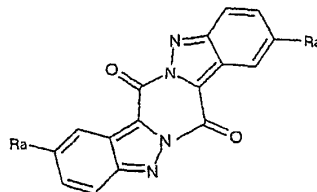
25

R_a y R_b tienen los mismos significados indicados anteriormente, e

Y es un átomo de Cl o Br, o un grupo OR o OC(O)R, en las que R es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

30

o con un derivado de un ácido indazol-carboxílico de fórmula (IIIb)



(IIIb)

35 en la que

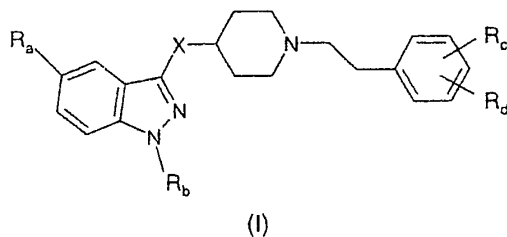
R_a tiene los significados indicados anteriormente,

40

b) la escisión de cualquier grupo protector posible del grupo amino o alcohólico mencionado anteriormente, y

c) la formación opcional de una sal de adición de ácido de la indazolamida de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

24. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I)



5 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable con los ácidos orgánicos o inorgánicos,

en la que

X es NHC(O) o NHC(O)CH₂;

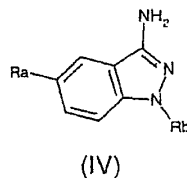
10 R_a es H, NH₂C(O), CH₃C(O)NH, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado o halógeno;

15 R_b es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo (C₁-C₃)-arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 átomos de halógeno, con un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo alcoxi C₁-C₃;

20 R_c y R_d que pueden ser iguales o diferentes son H, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, halógeno, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amonio metilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' son H, o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

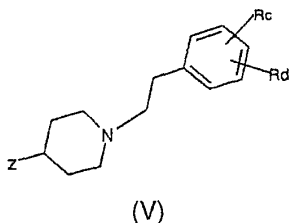
caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

a) la reacción de una amina de fórmula (IV)



25 en la que

30 R_a y R_b tienen los significados indicados anteriormente, está condensada con un derivado de un ácido carboxílico de fórmula (V)



35 en la que

R_c y R_d tienen los significados indicados anteriormente, o, cuando R_c o R_d es un grupo amino o alcohólico, R_c y R_d pueden ser un grupo amino o alcohólico protegido por un grupo protector de tipo convencional, y

40 Z es un grupo C(O)Y o CH₂C(O)Y en la que Y es un átomo de Cl o Br, o un grupo OR o OC(O)R, en el que R es un alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono,

b) la escisión de cualquier grupo protector posible del grupo amino o alcohólico mencionado anteriormente, y

45 c) la formación opcional de una sal de adición de ácido de la indazolamida de fórmula (I) con un ácido orgánico o

inorgánico farmacéuticamente aceptable.

5 25. Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque la etapa (a) se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIa) en la que Y es cloro, o con un compuesto de fórmula (IIIb) en presencia de un diluyente adecuado y a una temperatura de desde 0 a 140°C, durante un tiempo de desde 0,5 a 20 horas.

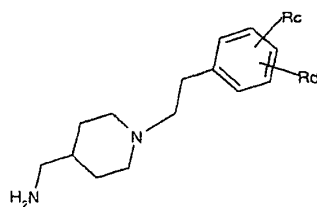
10 26. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque la etapa (a') se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) en la que Y es cloro en presencia de un diluyente adecuado y a una temperatura de 0 a 140°C, durante un tiempo de 0,5 a 20 horas.

27. Procedimiento según la reivindicación 25 ó 26, caracterizado porque la temperatura de reacción es de 15 a 40°C.

15 28. Procedimiento según la reivindicación 25 ó 26, caracterizado porque el tiempo de reacción es de 1 a 18 horas.

29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, caracterizado porque el diluyente es un diluyente aprótico seleccionado de entre el grupo que comprende tolueno, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

20 30. Producto intermedio de fórmula (II)



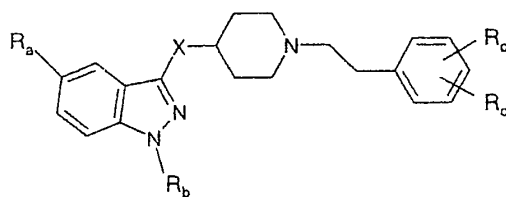
(II)

en la que

25 R_c es hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' son H, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

30 R_d es H, hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente.

31. Composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



(I)

35 en la que

X es C(O)NHCH₂, NHC(O) o NHC(O)CH₂;

40 R_a es H, NH₂C(O), CH₃C(O)NH, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado o halógeno;

45 R_b es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo (C₁-C₃)-arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 átomos de halógeno, con un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo alcoxi C₁-C₃; y en la que

a) cuando X es C(O)NHCH₂

R_c es hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amoniometilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' son H, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

R_d es H, hidroxilo, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amonio metilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente, con la condición, sin embargo, de que cuando R_a y R_d son ambos H, y R_b es isopropilo, entonces R_c no es hidroxilo;

5

b) cuando X es NHC(O) o NHC(O)CH₂

R_c y R_d que pueden ser iguales o diferentes son H, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, halógeno, amino, alquil di-(C₁-C₃)-amino, alquil tri-(C₁-C₃)-amonio metilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente,

10

o de una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con un ácido orgánico o inorgánico, y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.

15

32. Composición farmacéutica según la reivindicación 31, caracterizada porque contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2 a 22.