

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 556**

51 Int. Cl.:
C07D 209/48 (2006.01) **A61P 11/06** (2006.01)
C07C 275/42 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01902730 .9**
96 Fecha de presentación: **01.02.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1256574**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.11.2002**

54 Título: **Compuestos que contienen nitrógeno, que tienen actividad inhibitoria quinasa, y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:
01.02.2000 JP 2000024292

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.03.2012

73 Titular/es:
**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.
1-6-1, OHTEMACHI, CHIYODA-KU
TOKYO, JP**

72 Inventor/es:
**TAKAMI, Atsuya;
IJIMA, Hiroshi;
IWAKUBO, Masayuki y
OKADA, Yuji**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 377 556 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

Compuestos que contienen nitrógeno, que tienen actividad inhibitoria quinasa, y composiciones farmacéuticas que los comprenden

5

ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCION**Sector de la invención**

10 La presente invención, se refiere a compuestos que tienen una actividad inhibitoria quinasa Rho y, de una forma más específica, a compuestos susceptibles de poderse utilizar para la terapia de enfermedades mediatizadas mediante quinasa Rho.

Arte relacionado

15

Se ha clarificado el hecho de que, Rho, se activa mediante la recepción de señales procedentes de varios receptores de membranas celulares, y las funciones Rho activadas, a través de la ROCK / quinasa Rho y, adicionalmente, además, el sistema actomiosina, como un conector molecular de la amplia variedad de fenómenos celulares, tales como la contracción del músculo liso, el movimiento celular, la adhesión celular, el cambio del carácter de las células, (formación de fibras estresadas de actina), control de la división celular (estenia de citocinesis o activación de la transcripción genética), agregación de plaquetas, agregación de leucocitos, proliferación celular, estenia de carcinogenesis e invasión de cáncer, y por el estilo.

20

La concentración de músculo liso, se encuentra fuertemente involucrada en la patología de la hipertensión, la angina pectoris, el vasoespasmo, como por ejemplo, la contracción vascular y la contracción cerebrovascular, el asma, el trastorno circulatorio periférico, la amenaza de nacimiento prematuro, el glaucoma, la constricción del campo visual, la polaquiuria, la impotencia y por el estilo. El movimiento celular, juega un rol interpretativo importante, en la invasión / metástasis del cáncer, la arteriosclerosis, la retinopatía, la respuesta inmune, y por el estilo. La adhesión celular, se encuentra fuertemente involucrada en la metástasis del cáncer, la inflamación y las enfermedades auto-inmunes. La alteración de la morfología de las células, se encuentra fuertemente involucrada en la disfunción cerebral, la osteoporosis, el microbismo y por el estilo. La proliferación celular, se encuentra fuertemente involucrada en el cáncer, la arteriosclerosis y por el estilo. Así, de este modo, Rho, se encuentra fuertemente involucrada en varias enfermedades.

25

30

35 ROCK ó ROCK I (Patente japonesa abierta nº 135683/1997; y T. Ishizaki et al., EMBO J., Vol. 15, nº,8, páginas 1885-1893 (1996)) y Quinasa Rho, ó ROCK II (Patente japonesa abierta nº 113187/1998; y T. Matsui et al., EMBO J., Vol. 15, nº. 9, páginas 2208-2216 (1996)) se reportan como serina/treonina quinasa, la cual se activa mediante la activación de Rho. Se ha probado que éstas son isozimas (O. Nakagawa et al., FEBS Lett., Vol. 392, nº. 2, páginas 189-193 (1996)).

40

Los compuestos que tienen una actividad inhibitoria ROCK / quinasa Rho, incluyen a los compuestos de trans-4-amino(alquil)-1-piridilcarbamoilciclohexano (publicación de patente internacional WO 90/05723), los compuestos de benzamida (publicación de patente internacional WO 95/28387), Y-27632 (Uehata, M., Ishizaki, T. et al.: Nature, 389: 990-994, 1997), y el clorhidrato de fasudilo, comercialmente disponible, en el mercado, como inhibidor de la contracción cerebrovascular (HA-1077, Asahi Kasei kogyo K.K.) (Ono-Saito, N., Niki, I., Hidaka, H. : Pharmacol. Ther., 123-131, 1999). Adicionalmente, además, la publicación de patente internacional WO 98/06433, da a conocer inhibidores de ROCK / quinasa Rho.

45

RESUMEN DE LA INVENCION

50

Los presentes inventores, han encontrado el hecho de que, ciertos compuestos que contienen nitrógeno, tienen actividad inhibitoria quinasa Rho (Ejemplo 1 de test de ensayo farmacológico).

Los presentes inventores, han encontrado adicionalmente el hecho de que, ciertos compuestos que contienen nitrógeno, tienen una actividad inhibitoria de la migración de leucocitos (Ejemplo 2 de test de ensayo farmacológico).

55

Los presentes inventores, han encontrado adicionalmente el hecho de que, ciertos compuestos que contienen nitrógeno, tienen una actividad de mejora de la albuminuria, en ratas del modelo anti--GBM (Ejemplos 3 y 4 de test de ensayo farmacológico).

60

Los presentes inventores, han encontrado adicionalmente el hecho de que, ciertos compuestos que contienen nitrógeno, tienen una actividad antihipertensora en la tensión sanguínea, en ratas espontáneamente hipertensas (Ejemplo 5 de test de ensayo farmacológico).

Un objeto de la presente invención, es el de proporcionar compuestos que tienen una actividad inhibitoria quinas Rho.

5 Otro objeto de la presente invención, es el de proporcionar una composición farmacéutica, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediatizadas por quinas Rho.

En concordancia con la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal o solvato de éste farmacológicamente aceptable:

10 Het-X-Z (I)

en donde, X, representa un grupo (iv) $-N(-R^1)-Q6-Q7-$ y en donde, los significados de otros grupos de variables, son tal y como se definen en las reivindicaciones anexas, así como los usos médicos de éstos, según se especifica en las reivindicaciones anexas.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuesto

20 Los términos “alquilo”, “alcoxi”, “alquenilo”, “alquileno” y “alquenileno”, tal y como se utiliza aquí, como un grupo o un grupo, significan, respectivamente, un alquilo, alcoxi, alquenilo, alquileno, y alquenileno, de cadena larga o de cadena ramificada.

25 Los ejemplos de alquilo C_{1-4} , incluyen a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butoxi, i-butilo, s-butilo y tert-butilo.

Los ejemplos de alcoxi C_{1-4} , incluyen a metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, y tert.-butoxi.

30 La expresión “alquilo opcionalmente sustituido por”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa alquilo, en el cual, uno o más átomos de hidrógeno, se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes. Resultará evidente, para una persona especializada en el arte especializado de la técnica, el hecho de que, el número máximo de sustituyentes, puede determinarse en dependencia del número de átomos de hidrógeno sustituibles, en el grupo alquilo. Esto puede aplicarse a los grupos que tengan otros sustituyentes distintos que alquilo.

35 El término “átomo de halógeno”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa un átomo de flúor, de cloro, de bromo ó de yodo.

40 Los ejemplos de grupos carbocíclicos monocíclicos de tres a siete grupos, saturados o insaturados, incluyen a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo.

El anillo heterocíclico de cinco a siete miembros, monocíclico, saturado o insaturado, puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

45 Los ejemplos de grupos heterocíclicos, monocíclicos, de cinco a siete miembros, saturados o insaturados, incluyen a piridilo, furanilo, piperidilo, pirimidilo, imidazolilo, tienilo, tiofenil, isoxazoilo, isotiazoloilo, 1,2,3-oxadiazoloilo, furazanilo, 1,2,3-triazoloilo, 1,2,4-triazoloilo, piridacilo, pirrolinilo, pironilo, morfonilo, y triazinilo.

50 Los ejemplos de grupos carbocíclicos, bicíclicos, de nueve a doce miembros, saturados o insaturados, incluyen a naftalenilo, naftilo, e indenilo.

55 Los ejemplos de grupos heterocíclicos, bicíclicos, de nueve a doce miembros, saturados o insaturados, incluyen a indolilo, quinolinilo, quinazolinilo, 1,3-benzodioxol, isoindolilo, indazolilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidilo, benzotriazolilo, isoquinolinilo, sinolinilo, ftalazinilo, pteredinilo, naftiridinilo, benzimidazolinilo, benzotiazolinilo, benzoxazolinilo, 3,4-metilendioxfenilo, y benzo[6]furanilo.

Los ejemplos de grupos carbocíclicos ó heterocíclicos, tricíclicos, de trece a quince miembros, saturados o insaturados, incluyen a fluorenilo, carbazolilo, fenotiazinilo, y fenoxazinilo.

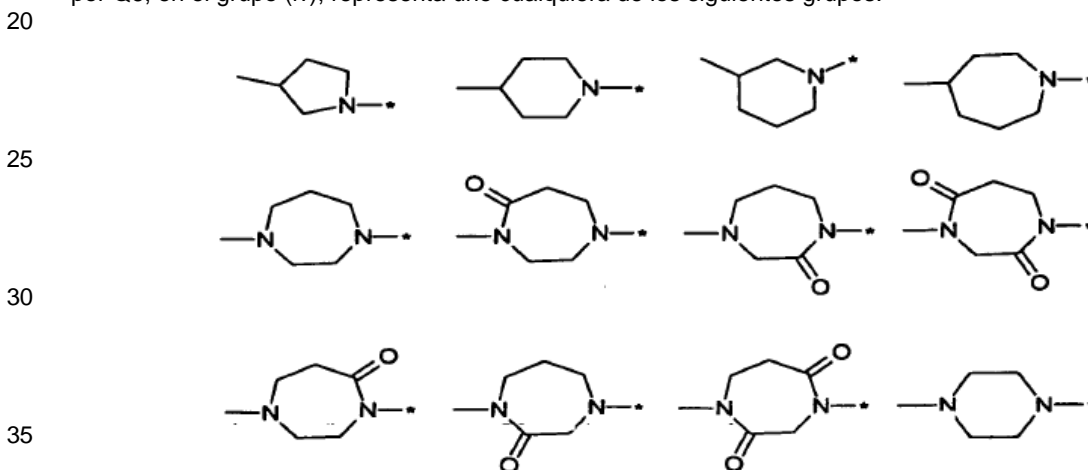
60 En la fórmula (I), el grupo (iv), representado por X, es tal que, R^1 , representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo carbocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, que contiene un átomo de nitrógeno y, los grupos carbocíclicos y heterocíclicos, se encuentran opcionalmente sustituidos por un átomo de oxígeno; y Q7, representa $-(CH_2)n1-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)n2-$, en donde, n1, es un numero entero que es 0 ó 1, n2 es 0, R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ó fenilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)p-NR_3-$, en donde, p es un número entero que es 0 ó 1, y

R³, representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido, ó -NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2} en donde, q1, es 0 ó 1, q2 es 0, R^{4a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{4b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ ó fenilo opcionalmente sustituido.

- 5 En la fórmula (I), un ejemplo de un grupo (iv) más preferido, representado por X, consiste en que, R¹, representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo carbocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno; y Q7, representa -(CH₂)_p-NR³, en donde, p, es un número entero que es 0 ó 1, y R³ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido ó -NH-(CH₂)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)_{q2}-, en donde q1, es un numero entero que es 0 ó 1, q2 es 0, R^{4a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{4b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido.

Otro ejemplo de un grupo (iv) más preferido, representado por X, consiste en que, R¹, representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo heterocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, el cual se encuentra opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno y que contiene un átomo de nitrógeno; y Q7, representa -(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-, en donde n1, es un numero entero que es 0 ó 1, n2 es 0, R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido.

En la fórmula (I), de una forma preferible, el "grupo heterocíclico, saturado, de cinco a siete miembros", representado por Q6, en el grupo (iv), representa uno cualquiera de los siguientes grupos:



40 Cuando Q6, en el grupo (iv), representa el grupo anterior de arriba, el enlace con *, representa un enlace a Q7, y el enlace sin *, representa un enlace al grupo -N(-R¹)-.

En la fórmula (I), fenilo, representado por Z, se encuentra preferiblemente sustituido en las posiciones 2 y 6, en la posiciones 2 y 4, ó en las posiciones 2, 4, y 6.

- 45 En la fórmula (I), el grupo carboxílico, monocíclico, o heterocíclico, de cinco a siete miembros, saturado o insaturado, representado por Z es, de una forma preferible, un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, el cual contiene un átomo de nitrógeno y / un átomo de oxígeno, de una forma más preferible furanilo, piridilo, piperidilo, piperolidinilo, pironilo, isoxazolo, morfonilo, ó imidazolilo.

- 50 En la fórmula (I), el grupo carboxílico, monocíclico, o heterocíclico, de cinco a siete miembros, saturado o insaturado, representado por Z es, de una forma preferible, un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, el cual contiene dos átomos de nitrógeno, de una forma más preferible, imidazolilo.

55 En la fórmula (I), el grupo carboxílico, monocíclico, o heterocíclico, de cinco a siete miembros, saturado o insaturado, representado por Z es, de una forma preferible, un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, el cual contiene un átomo de azufre, de una forma más preferible, tienilo.

Los ejemplos de la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, incluyen a:

- 60 (4) compuestos en donde, Het, representa 1H-5-indazolilo, ó 5-isoquinolilo,
 X, representa un grupo (iv), en donde, R¹, representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo carbocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, que contiene un átomo de nitrógeno y, los grupos carbocíclicos y heterocíclicos, se encuentran opcionalmente sustituidos por un átomo de oxígeno, y Q7, representa -(CH₂)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)_{n2}-, en donde, n1, es un numero entero que es 0 ó 1, n2 es 0, R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido, - (CH₂)_p-NR³-, en donde, p es un número entero que es 0 ó 1, y R³, representa un átomo de

hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido; ó -NH-(CH₂)^{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)^{q2} en donde, q1, es 0 ó 1, q2 es 0, R^{4a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{4b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ ó fenilo opcionalmente sustituido y,

5 Z, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, furanilo, piridilo, piperidilo, naftilo, naftalenilo, indenilo, indolilo, imidazolilo, tienilo, 1,3-benzodioxol, fluorenilo, ó carbazolilo y, estos grupos, se encuentran opcionalmente sustituidos.

Otros ejemplos adicionales de compuestos preferidos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, incluyen a:

10 (10) compuestos en donde, Het, representa 1H-5-indazolilo, ó 5-isoquinolilo,
X, representa un grupo(iv), en donde, R¹, representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo carbocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno, y Q7, representa -(CH₂)^p-NR³, en donde, p, es un número entero que es 0 ó 1, y R³ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido; ó -NH-(CH₂)^{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH₂)^{q2}-, en donde q1, es un numero entero que es 0 ó 1, q2 es 0, R^{4a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{4b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido, y

15 Z, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, furanilo, piridilo, piperidilo, naftilo, naftalenilo, indenilo, indolilo, imidazolilo, tienilo, 1,3-benzodioxol, fluorenilo, ó carbazolilo y, estos grupos son, se encuentran opcionalmente sustituidos.

20 (11) compuestos, en donde, Het, representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido, y X, representa un grupo(iv), en donde, R¹, representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo heterocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno y contiene un átomo de nitrógeno, y Q7, representa -NH-(CH₂)ⁿ¹-CR^{2a}R^{2b}-(CH₂)ⁿ²-, en donde n1, es un numero entero que es 0 ó 1, n2 es 0, R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ó fenilo opcionalmente sustituido, y

25 Z, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, furanilo, piridilo, piperidilo, naftilo, naftalenilo, indenilo, indolilo, imidazolilo, tienilo, 1,3-benzodioxol, fluorenilo, ó carbazolilo y, éstos grupos se encuentran opcionalmente sustituidos.

30 Los ejemplos de compuestos particularmente preferidos, en concordancia con la presente invención, incluyen a los siguientes compuestos. Los números entre paréntesis, representan números de ejemplo, de trabajo:

(21) N-(1-bencil-3-piperidil-1-N(1H-5-indazolil)-amina;

(22) N-[1-(4-bromobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-imidazolil)amina;

35 (126) N-(1-bencil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)-amina;

(127) N-(1-bencil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)-amina clorhidrato;

(146) N-(1-bencil-tetrahidro-1H-pirrolil)-N-(1H-5-indazolil)amina;

(164) N-[1-(4-fluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina;

(240) N-(1H-5-indazolil)-N-[1-(2-metil-1-fenilpropil)-3-piperidil]amina;

(243) N1-(1H-5-indazolil)-N4-propil-1,4-ciclohexandiamina;

40 (246) N1-(2-fluoroetil)-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina;

(247) N1-ciclopropil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina;

(248) N1-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina;

(259) N1-(1H-5-indazolil)-N4-feniletil-1,4-ciclohexandiamina;

(260) N1-(5-isoquinolil)-N4-propil-1,4-ciclohexandiamina;

45 (261) N1-(2-fluoroetil)-N4-(5-isoquinolil)-1,4-ciclohexandiamina;

(262) N1-ciclopropil-N4-(5-isoquinolil)-1,4-ciclohexandiamina;

(282) N-(1H-5-indazolil)-N-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-3-piperidil]amina;

(286) N-(1H-5-indazolil)-N-(1-propil-4-piperidil)-amina;

(287) N-[1-(ciclopropilmetil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina;

50 (293) N-[1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina;

(298) N-(1H-5-indazolil)-N-[1-[4-(trifluorometil)-bencil]-3-piperidil]amina;

(300) N-[1-(3,4-difluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina; y

(318) N-(5-isoquinolil)-N-(1-propil-4-piperidil)-amina.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I), incluyen a las sales de adición de ácidos. Las sales de adición de ácidos, incluyen a: sales con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, sales con ácidos orgánicos, tales como el ácido maléico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido oxálico,, el ácido tartárico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y el ácido salicílico; y sales con aminoácidos, tal como la lisina. Estas sales de adición de ácidos,, pueden convertirse en las correspondientes sales libres, mediante un procedimiento convencional, como por ejemplo, mediante una reacción con un álcali, tal como el hidróxido sódico o el hidróxido potásico. Adicionalmente, además, los compuestos pueden llevarse a sales de amonio cuaternario o sales con metales, tales como el sodio, el calcio, el magnesio o el aluminio.

60

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I), incluyen a los hidratos.

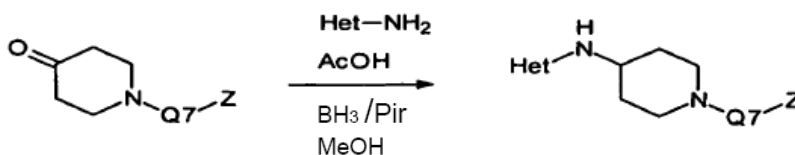
En los compuestos representados por la fórmula (I), pueden existir los isómeros ópticos, las formas racémicas de éstos, y los isómeros cis / trans y, los compuestos en concordancia con la presente invención, incluyen a todos estos isómeros. Estos isómeros, pueden aislarse en concordancia con un procedimiento convencional, o éstos pueden producirse utilizando varios materiales, para los isómeros respectivos.

Producción de los compuestos

Los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, pueden producirse en concordancia con los esquemas 4, 5, 6 y 7, facilitados abajo, a continuación.

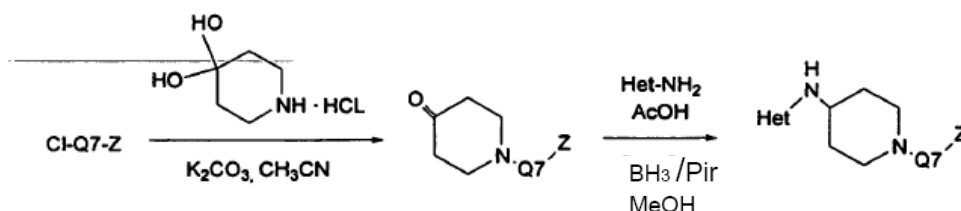
Los compuestos, en donde, X, representa un grupo (iv), pueden producirse en concordancia con los esquemas 4, 5, 6 y 7.

Esquema 4



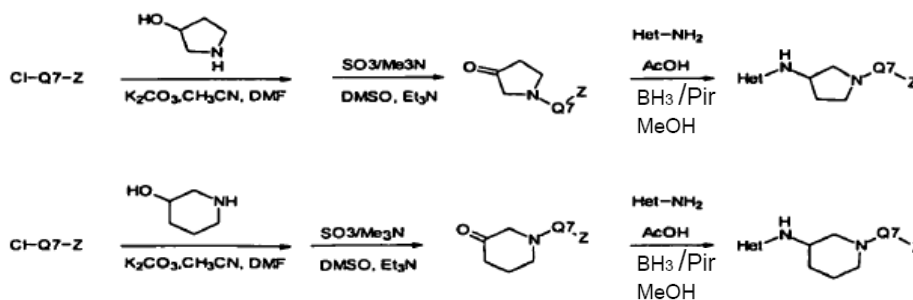
Los compuestos, en donde, X, representa un grupo (iv), en donde, Q6, representa piperidina, pueden producirse mediante la condensación de un derivado de 4-piperidona y un derivado amino Het-Het-NH₂, en donde, Het, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, metanol, con un ácido para formar un compuesto de imina y, a continuación, reduciendo el compuesto de imina, con un complejo de borano – piridina.

Esquema 5



Los compuestos, en donde, X, representa un grupo (iv), en donde, Q6, representa piperidina, pueden producirse procediendo a hacer reaccionar 4-piperidona monohidratada con Cl-Q7-Z, en donde, Q7 y Z, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, como por ejemplo, cloruro de bencilo, en presencia de una base, como por ejemplo, carbonato potásico, para proporcionar un compuesto de N-bencilo, añadiendo un derivado de amino Het-NH₂, en donde, Het, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y condensando la mezcla con un ácido, para formar un compuesto de imina, y reduciendo el compuesto de imina con un complejo de borano – piridina.

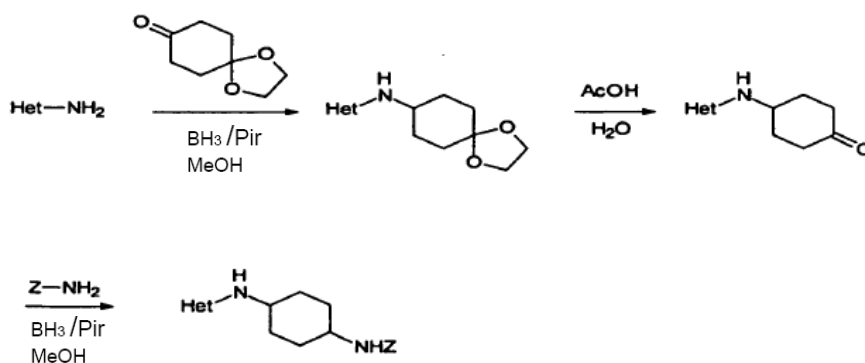
Esquema 6



Los compuestos, en donde, X, representa un grupo (iv), en donde, Q6, representa pirrolilo, pueden producirse procediendo a hacer reaccionar clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol, con Cl-Q7-Z, en donde, Q7 y Z, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, como por ejemplo, cloruro de bencilo, en presencia de una base, como por ejemplo, carbonato potásico, para proporcionar un compuesto de N-bencilo, disolviendo trietilamina en sulfóxido dimetílico anhidro, añadiendo un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina, a la temperatura ambiente, en una atmósfera de argón, y oxidando el compuesto de N-bencilo en este sistema, para proporcionar un intermediario y, a continuación, haciendo reaccionar el intermediario, con un derivado de amino Het-NH₂, en donde, Het, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, realizando una condensación con un ácido, para formar un compuesto de amina y, a continuación, reduciendo el compuesto de imina, con agente reductor apropiado, como por ejemplo, un complejo de borano – piridina.

Los compuestos, en donde, X, representa un grupo (iv), en donde, Q, representa piperidilo, pueden producirse de la misma forma que se ha descrito anteriormente, arriba.

Esquema 7



Los compuestos, en donde, X, representa un grupo (iv), en donde, Q6, representa ciclohexilo, pueden producirse procediendo a disolver 1,4-ciclohexadiona-monoetilenocetal y un derivado de amino Het-NH₂, en donde, Het, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, metanol, condensando la solución con ácido acético, para proporcionar el compuesto de imina, reduciendo el compuesto de imina con un compuesto de borano – piridina, a la temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de amina, como un intermediario y, a continuación, disolviendo el compuesto de amino como el intermediario, en ácido acético – agua, agitando la solución a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 70 a 100°C, de una forma preferible, a una temperatura de aproximadamente 80°C, para proporcionar el compuesto de cetona, haciendo reaccionar el compuesto de cetona con un compuesto de amino Z-NH₂, en donde, Het, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, realizando una condensación con un ácido, para proporcionar un compuesto de amina y, a continuación, reduciendo el compuesto de imina, con un agente reductor apropiado, como por ejemplo, un complejo de borano – piridina.

Eso de los compuestos

Los compuestos representados por la fórmula (I), tienen actividad inhibitoria quinasa Rho (Ejemplo 1 de test de ensayo farmacológico). Así, por lo tanto, los compuestos representados por la fórmula (I), pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades mediatizadas por la quinasa Rho. Las enfermedades mediatizadas por la quinasa Rho, incluyen a la hipertensión, el asma, incluyendo al asma bronquial, la angina pectoris, el espasmo cerebrovascular, el trastorno circulatorio periférico, la amenaza de nacimiento prematuro, el glaucoma, la constricción del campo visual, la polaquiuria, el cáncer, la invasión / metástasis cancerosa, la arteriosclerosis, la retinopatía, la respuesta inmune, la inflamación, las enfermedades autoinmunes, la disfunción cerebral, la osteoporosis, el microbismo, el fallo renal crónico, la nefritis crónica, la nefropatía diabética, la nefropatía IgA, las enfermedades relacionadas con la trombosis, el reumatismo, la impotencia y la fibrosis.

En concordancia con la presente invención, se proporciona, también, un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mediatizadas por la quinasa Rho, que comprende la etapa de administrar el compuesto representado por la fórmula (I), conjuntamente con un soporte farmacéuticamente aceptable, a un mamífero.

En concordancia con la presente invención, se proporciona, también, el uso de un compuesto representado por la fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediatizadas mediante la quinasa Rho.

Hipertensión, asma, etc.

Se ha clarificado el hecho de que, Rho, se activa mediante la recepción de señales procedentes de varios aceptores de membranas celulares y, la Rho activada, juega un rol interpretativo en la contracción del músculo liso, mediante ROCK / quinasa Rho, y adicionalmente, además, el sistema de actomiosina (K. Kimura et al., Science, volumen 273, nº 5272, páginas 245-248 (1996); y Kureishi et al., J. Biol. Chem., volumen 272, nº 19, páginas 12257-60 (1997)). La contracción del músculo liso, se encuentra fuertemente involucrada en la patología de la hipertensión, la angina pectoris, el espasmo cerebrovascular, el asma, el trastorno circulatorio periférico, la amenaza de parto prematuro, el glaucoma, la constricción del campo visual, la impotencia, la polaquiuria, el cáncer, y por el estilo (como, por ejemplo, la hipertensión: AP. Samlyo et al., Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., volumen 134, páginas 209-34 (1999), angina pectoris: Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol. 43, nº. 4, páginas 1029-39 (1999); y Satoh, H., & Kawahara, K: Jpn. J. Pharmacol., 79 (supl): 211P, 1999, contracción cerebrovascular: Motohiko Sato y Kohzo Kaibuchi: Abstract of the 57th Annual Meeting of the Japan Neurosurgical Society: 153, 1998; N. Ono et al., Pharmacol. Ther., volumen 82, nº 2-3, páginas 123-31(1991); y Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., volumen 43, nº 4, páginas 1029-39 (1999), impotence: Andersson, K. E. & Stief, C. G. & World J. Vrol. 15, 14-20 (1997)).

Para la hipertensión, los inhibidores de ROCK / quinasa Rho, tienen una actividad antihipertensora, en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), en las ratas hipertensas renales, y las ratas con sal de acetato de desoxicorticosterona (ratas con sal DOCA) -DOCA-salt rats-) (Uehata, M., Ishizaki, T. et al.: Nature, 389: 990-994, 1997).

Para el asma, los inhibidores de ROCK / quinasa Rho, tienen actividad de broncodilatación y actividad antiasmática en los animales del modelo de bronquios extirpados o asma bronquial (documentos de patente internacional WO / 05 021 y WO 95 /28 387). Adicionalmente, además, los inhibidores de quinasa Rho, suprimen un incremento de la resistencia bronquial provocada por inhalación de acetilcolina en modelos de asma bronquial, de una forma dependiente de la dosis, y suprimen, in vitro, la quimiotaxis provocada por PAF en leucocitos eosinofílicos de la sangre periférica humana, en un modelo dependiente la concentración (Kunihiko Iitsuka: Alerugi (Allergy), 47: 943, 1998, Kunihiko Iitsuka y Akihiro Yoshii: Journal of The Japanese Respiratory Society, 37: 196, 1999). Adicionalmente, además, la quinasa Rho, se encuentra también involucrada en la migración de leucocitos.

Para la impotencia, los inhibidores de ROCK / quinasa Rho, tienen una actividad de relajación del cuerpo cavernoso del pene, in vitro, y tienen una actividad de crecimiento de la presión del cuerpo cavernoso del pene, in vivo (Kanchan Chitale et al., Nature Medicine, volumen 7, nº 1, 119-122 (2001)).

Los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, tienen efectivamente actividad inhibitoria de la migración de leucocitos y actividad depresora de la presión sanguínea (véanse los ejemplos 2 y 5 de test de ensayo farmacológico).

Así, por lo tanto, los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, pueden utilizarse en el tratamiento de la hipertensión, el asma, incluyendo al asma bronquial, la angina pectoris o angina de pecho, la contracción cerebrovascular, el trastorno circulatorio periférico, la amenaza de parto prematuro, la constricción del campo visual, la impotencia, la polaquiuria, y otros trastornos.

Cáncer, metástasis del cáncer, etc.

Rho, se activa mediante la recepción de señales procedentes de varios receptores membranarios y, las funciones Rho activadas, mediante ROCK / quinasa Rho y, adicionalmente, el sistema de actomiosina, como conector molecular del fenómeno celular, tal como el movimiento celular, la adhesión celular, la alteración del citoplasma (formación de fibras estresadas de actina), el control de la división celular (estenia de citocinesis o activación de la transcripción genética), proliferación celular, estenia de carcinogenesis e invasión de cáncer, y por el estilo (P. Keely et al., Trends Cell Biol. Volumen 8, nº. 3, páginas 101-6 (1998); y K. Itoh et al., Nat. Med., Vol. 5, nº. 2, páginas 221-5 (1999)).

El movimiento celular, juega un importante rol interpretativo en la invasión / metástasis del cáncer, la arteriosclerosis, la retinopatía, la respuesta inmune y por el estilo. La adhesión celular, se encuentra fuertemente involucrada en la metástasis del cáncer, la inflamación y las enfermedades autoinmunes. El cambio de carácter de las células, se encuentra fuertemente involucrado en la disfunción cerebral, la osteoporosis, el microbismo y por el estilo. La proliferación celular, se encuentra fuertemente involucrada en el cáncer, la arteriosclerosis y por el estilo. (Jikken Igaku (Experimental Medicine), volumen 17, nº. 7 (1999)).

De una forma particular, para la transformación de las células a un estado maligno y metástasis / invasión del cáncer, Rho, se encuentra involucrado en el control de la morfología de las células y, adicionalmente, en la proliferación celular, de un modo particular, en la progresión del ciclo celular procedente del período gap1 (fase G1) al período de síntesis (fase S) (Yamamoto, M., Marui, N., Oncogene, 8: 1449-1455, 1993). Adicionalmente, además, se ha encontrado el hecho de que, los oncogenes, tales como el Db1, son factores de intercambio GCP-GTP de la familia Rho (Hart, M. J., Eva, A., Nature, 354: 311-314, 1991). Adicionalmente, además, se ha encontrado el hecho de que, Rac y Rho, se activan corriente abajo de la transmisión de información de Ras (Ridley, A. J. & Hall, A.: Cell,

70: 401-410, 1992). Adicionalmente, además, se ha demostrado que Rac y Rho, se encuentran posiblemente involucradas en la transformación de células, a un estado maligno, mediante Ras corriente debajo de Ras (Qui, R. G., Chen, J., et al.: Nature, 374: 457-459, 1995., Qui, R. G., Chen, J., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 11781-11785, 1995, y Khosravi-Far, R., Solski, P. A.: Mol. Cell. Biol., 15: 6443-6453, 1995). Adicionalmente, se ha comprobado, mediante inhibidor de ROCK / quinasa Rho (Y-27632), el hecho de que, la trayectoria desde Rho hasta ROCK, se encuentra involucrada en la transformación a un estado maligno (Sahai, E., Ishizaki, T.: Curr. Biol., 9: 136-145, 1999).

Adicionalmente, además, se ha reportado el hecho de que, en varios sistemas celulares, tal como en los leucocitos, el movimiento celular, en la invasión del cáncer, se regula mediante un sistema de actomiosina, como dispositivo de movimiento y un sistema de transferencia de señal intramuscular, para controlar el sistema de actomiosina, y la proteína de la familia Rho, regula la proteína del citoesqueleto y controla varias funciones celulares tales como la alteración de la morfología, el movimiento de adhesión, la división, la regulación de la transferencia y por el estilo, de las células (K. Itoh et al., Nat. Med., volumen 5, nº 2, páginas 221-5 (1999); P. Keely et al., Trends Cell Biol. volumen 8, nº 3, páginas 101-6 (1998)).

Se ha reportado, también, el hecho, la ROCK, corriente debajo de Rho, controla el movimiento invasivo a través de la activación del sistema de actomiosina (Yoshioka, K., Matsumura, F.: J. Biol. Chem., 273: 5146-5154, 1998). Se ha demostrado el hecho de que, controlando la trayectoria, desde Rho hasta ROCK, mediante el inhibidor de ROCK / quinasa (Y-27632), se suprime el movimiento invasivo (Itoh, K., Yoshioka, K.: Nature Med., 5: 221-225, 1999).

Así, por lo tanto, los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer, la invasión / metástasis cancerosa, la arteriosclerosis, la retinopatía, la respuesta inmune, la inflamación, las enfermedades autoinmunes, la disfunción cerebral, la osteoporosis, el microbismo.

Enfermedades renales

Se encontraron trastornos renales en ratones "knockout" Rho GDI (Oncogene, 1999; 18 (39): 5373-80).

Adicionalmente, además, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, Rho, se activa mediante la recepción de señales procedentes de varios receptores de membranas celulares y, el Rho activado, se encuentra involucrado en la adhesión celular o migración de leucocitos, a través de la ROCK / Rho quinasa y sistema de actomiosina. La adhesión celular y la migración de leucocitos, se encuentran involucradas en la inflamación, de una forma particular, la nefritis (Osamu Fujimoto y Kohzo Kaibuchi, Journal of The Japanese Society of Internal Medicine, 1999; 88 (1): 148-54).

Adicionalmente, además, Rho, se encuentra involucrado en la nefritis, a través del HGF, LDL oxidado, plaquetas, ó intercambio Na-H (Mol. Cell. Biol. 1995; 15 (2): 1110-22; J. Biol. Chem. 1999; 274 (43): 30361-4; J. Biol. Chem., 1999; 274 (40): 28293-300; y EMBO J., 1998; 17 (16): 4712-22).

Los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, tienen realmente una actividad de mejora de la albuminuria (véanse los ejemplos de test de ensayo farmacológico 3 y 4).

Así, por lo tanto, los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, pueden utilizarse en el tratamiento del fallo renal crónico, la nefritis crónica, la nefropatía diabética, y la nefropatía por IgA.

Inflamación, enfermedades relacionadas con la trombosis, etc.

Se conoce el hecho de que, Rho, se activa mediante la recepción de señales procedentes de varios receptores de membranas celulares y, las funciones Rho activadas, mediante la quinasa Rho y, adicionalmente, además, el sistema de actomiosina, como un conector molecular del fenómeno celular, tales como la agregación de plaquetas, la agregación de leucocitos, y la migración de leucocitos, se encuentran involucrado en la adhesión celular o migración de leucocitos (K. Naka et al., Blood, Vol. 90, No. 10, páginas 3736-42 (1997)). La agregación plaquetaria, la agregación de leucocitos, y la migración de leucocitos, se encuentran fuertemente involucradas en el trombo, la inflamación, la fibrosis y por el estilo.

Los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, tienen realmente una actividad inhibitoria de la migración de leucocitos (véase el ejemplo de test de ensayo farmacológico 2).

Así, por lo tanto, los compuestos representados por la fórmula (I) en concordancia con la presente invención, pueden utilizarse en el tratamiento de la inflamación, el asma, las enfermedades relacionadas con la trombosis, como por ejemplo, el infarto de miocardio, el infarto cerebral, la arteriosclerosis obliterante, la obstrucción por trombo, y el síndrome de angiocoagulación generalizada, el reumatismo y la fibrosis.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, como ingredientes activos, pueden administrarse a los humanos y a los animales no humanos, oralmente, o parenteralmente, mediante rutas de administración tales como, por ejemplo, mediante administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración rectal o administración subcutánea. Así, por lo tanto, la composición farmacéutica que comprende los compuestos en concordancia con la presente invención, como ingrediente activo, puede formularse en formas de dosificación apropiadas, en concordancia con las rutas de administración.

De una forma específica, las preparaciones orales, incluyen a la tabletas, cápsulas, materias en polvo, gránulos, jarabes, píldoras, y patillas, y preparaciones parenterales, incluyendo a las inyecciones, tales como las soluciones y suspensiones, inhalaciones, supositorios, preparaciones transdérmicas, como por ejemplo, cintas, ungüentos, gotas oculares, y ungüentos oculares.

Estos varios tipos de preparaciones, pueden prepararse mediante procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, con componentes de uso común, tales como los excipientes, los desintegrantes, los aglomerantes o ligantes, los lubricantes, los colorantes, los diluyentes, los correctores, los agentes saborizantes (condimentos), los emulsionantes, y los solubilizantes.

Los excipientes, incluyen, por ejemplo, a la lactosa, la glucosa, el almidón de maíz, el sorbitol, y la celulosa cristalina. Los desintegrantes, incluyen, por ejemplo, al almidón, el alginato sódico, la gelatina en polvo, el carbonato cálcico, el citrato cálcico, y la dextrina. Los ligantes o aglomerantes, incluyen, por ejemplo, a la dimetilcelulosa, el polivinilalcohol, el poliviniléter, la metilcelulosa, la etilcelulosa, la goma arábiga, la gelatina, la hidroxipropilcelulosa, y la polivinilpirrolidona. Los lubricantes, incluyen, por ejemplo, al talco, el estearato magnésico, el polietilenglicol, y los aceites vegetales hidrogenados.

En la formulación de las preparaciones sólidas, se utilizan aditivos tales como la sucrosa o sacarosa, lactosa, celulosa azúcar, D-manitol, maltitol, dextrano, almidones, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, tragacantos, gomas arábicas, gelatinas, colágenos, caseínas, albúminas, fosfato cálcico, sorbitol, glicina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, glicerina, polietilenglicol, hidrogenocarbonato sódico, estearato magnésico, y talco. Adicionalmente, además, las tabletas, pueden ser aquellas, en donde, en caso necesario, se han proporcionando recubrimientos convencionales, como, por ejemplo, las tabletas recubiertas con azúcar, la tabletas entéricas recubiertas, la tabletas recubiertas con películas o filmes, o las tabletas de dos capas, y las tabletas de capas múltiples.

En la formulación de preparaciones semi-sólidas, pueden utilizarse grasas vegetales y aceites, tales como el aceite de oliva, los aceites de maíz, los aceites de ricino, las grasas y los aceites minerales, tales como el petrolatum o vaselina, y la parafina dura, ceras, tales como los aceites de jojoba, la cera carnauba, y la cera de abeja, los ésteres de ácidos grasos de glicerinas parcialmente sintetizados o totalmente sintetizados, tales como el ácido laurílico, el ácido mirístico, y el ácido palmítico. Los ejemplos de productos comercialmente disponibles en el mercado, de éstos, incluyen al de la marca comercial Witexsol, fabricado por la firma Dynamid Nobel, y al de la marca comercial Pharmsol, fabricado por la firma Nippon Oils & Fats Co., Ltd.

En la formulación de soluciones, pueden utilizarse aditivos, tales como los consistentes en cloruro sódico, glucosa, sorbitol, glicerina, aceite de oliva, propilenglicol, y alcohol etílico. En la formulación de inyecciones, pueden utilizarse soluciones acuosas asépticas, tales como, por ejemplo, soluciones fisiológicas salinas, soluciones isotónicas, soluciones oleas o aceitosas, como por ejemplo, aceites de sésamo y aceites de soja. En caso necesario, pueden utilizarse, en combinación con las soluciones mencionadas anteriormente, arriba, agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, surfactantes o tensioactivos no iónicos, solubilizantes, como por ejemplo, benzoato de bencilo, alcohol bencílico, y por el estilo.

En la formulación de gotas para ojos, se utilizan preparaciones líquidas o soluciones acuosas y, de una forma particular, pueden utilizarse soluciones acuosas asépticas, para inyecciones. Pueden añadirse varios aditivos, de una forma apropiada, a las preparaciones líquidas para gotas para ojos, tales como los consistentes en tampones, de una forma preferible, por ejemplo, tampones de boratos, tampones de acetatos, y tampones de carbonatos, para la moderación o disminución de la estimulación, la isotonicidad, solubilizantes, conservantes, agentes espesantes, agentes quelantes, ajustadores o reguladores del valor pH, para ajustar o regular el valor pH, de una forma preferible, a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 2 hasta 8,5, y aromáticos.

El contenido del compuesto en concordancia con la presente invención, en la composición farmacéutica, puede variar, en concordancia con la forma de dosificación. El contenido es, no obstante, de una forma general, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,1% hasta aproximadamente un 100%, en peso, de una forma preferible, comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 50%, en peso, en base al total de la composición.

La dosis, puede determinarse, de una forma apropiada, tomando en consideración varias condiciones, tales como, por ejemplo, al edad, el peso, el sexo, el tipo de enfermedad, y la gravedad de la condición o estado del paciente, y

la preparación, puede administrarse, por ejemplo, en una cantidad correspondiente a un valor que va desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg. Estas dosis, pueden administrarse en una sola toma diaria, o dividida en dosis de varias veces al día.

5 EJEMPLOS

La presente invención, se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos que se facilitan a continuación, los cuales no se pretende que sean limitativos de la invención.

10 Ejemplo 21: N-(1-Bencil-3-piperidil)-N(1H-5-indazolil)-amina

Se procedió a agitar una mezcla de 5-aminoindazol (100 mg, 0,75 mmol), N-bencil-3-piperidona (186,5 mg, 0,83 mmol), y ácido acético (una gota) en metanol (1 ml) a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (0,08 ml, 0,83 mmol), bajo un enfriamiento mediante hielo, utilizando metanol como disolvente, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción, se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo / metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un cristal incoloro (178,7 mg, 77,7%).

MS m/z: 306

¹H-NMR δ: 1,40 - 1,60 (3H, m), 1,70 - 1,80 (2H, m), 2,10 - 2,50 (4H, m), 3,45 (2H, s), 3,16 - 3,22 (2H, m), 6,75 (2H, dd, J = 2,4, 11,2 Hz), 7,15 - 7,28 (10H, m), 7,78 (1H, d, J = 0,7 Hz)

Formación de sal del compuesto preparado en el Ejemplo 21

El compuesto preparado en el Ejemplo 21, se disolvió en ácido clorhídrico-metanol, y la mezcla, se dejó, a continuación, que permaneciera a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El precipitado de color blanco resultante, se recogió, a continuación, mediante filtrado, se lavó con metanol, el cual se había enfriado en un baño de hielo, y se secó, mediante la acción de la presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe.

35 Ejemplo 22: N-[1-(4-Bromobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-imidazolil)amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (180 mg, 1,30, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (100 mg, 0,65 mmol) y bromuro de 4-bromobencilo (162,7 mg, 0,65 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación mediante la acción de la presión reducida.

Se procedió a añadir 5-aminoindazol (69,33 mg, 0,52 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante, en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A la solución en reacción, se le añadió un complejo de borano-piridina (0,8 ml, 0,78 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción, se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (131,2 mg, 52,4%).

MS m/z: 385

¹H-NMR δ: 1,43 - 1,46 (2H, m), 2,02 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,12 (2H, t, J = 9,0 Hz), 2,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,82 (1H, s), 3,23 - 3,28 (1H, m), 3,43 (2H, s), 6,73 (2H, dd, J = 2,2, 7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 1,0, 9,5 Hz), 7,38 (2H, dd, J = 1,8, 6,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,0 Hz)

60 Ejemplo 23: N-[1-(3-Bromobencil)-4-piperidil]-4-(1H-5-imidazolil)amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (180 mg, 1,30, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (100 mg, 0,65 mmol) y bromuro de 3-bromobencilo (162,7 mg, 0,65 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

5 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida.

10 Se procedió a añadir 5-aminoindazol (69,33 mg, 0,52 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante, en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota), y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A continuación, se añadió un complejo de borano-piridina (0,8 ml, 0,78 mmol, 1,2 equivalentes), a la solución en reacción, bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas.

15 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción, se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (47,6 mg, 20,0%).

20 MS m/z: 385

¹H-NMR δ: 2,18 - 2,25 (4H, m), 3,14 (2H, t, J = 12,0 Hz), 3,59 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,88 - 4,00 (1H, m), 4,32 (2H, s), 7,45 - 7,53 (3H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 0,7 Hz)

Ejemplo 114: N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

25 Se procedió a añadir carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg, 0,50 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobencilo (98 mg, 0,50 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

30 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación mediante la acción de la presión reducida.

35 A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (53 mg, 0,40 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (56 mg, 0,60 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas.

40 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (100 mg, 53,2%).

45 MS m/z: 375

¹H-NMR δ: 1,34 - 1,45 (2H, m), 1,94 (2H, d, J = 11,47 Hz), 2,12 (2H, t, J = 10,86 Hz), 2,77 (2H, d, J = 11,47 Hz), 3,12 - 3,30 (1H, m), 3,49 (2H, s), 5,10 (1H, d, J = 7,56 Hz), 6,67 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 2,07, 8,90 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 1,83, 8,17 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,95 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,05 Hz), 7,73 (1H, s), 12,55 (1H, s)

50 Ejemplo 115: N-[1-(3,4-Dimetilbencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

55 Se procedió a añadir carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg, 0,50 mmol) y cloruro de 3,4-dimetilbencilo (97 mg, 0,50 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación mediante la acción de la presión reducida.

60 A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (53 mg, 0,40 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (56 mg, 0,60 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 4 horas.

65

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (45 mg, 26,9%).

MS m/z: 335

¹H-NMR δ: 1,32 - 1,45 (2H, m), 1,94 (2H, d, J = 11,71 Hz), 2,19 (3H, s), 2,13 - 2,18 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,76 - 2,87 (2H, m), 3,15 - 3,25 (1H, m), 3,43 (2H, s), 5,07 - 5,19 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 1,95, 8,78 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,07 Hz), 7,07 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 7,07), 7,25 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,73 (1H, s), 12,55 (1H, s)

Ejemplo 116: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2-naftilmetil)-4-piperidil]amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg, 0,50 mmol) y 2-(bromometil)naftaleno (110 mg, 0,50 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación mediante la acción de la presión reducida.

A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (53 mg, 0,40 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (56 mg, 0,60 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (98 mg, 54,9%).

MS m/z: 357

¹H-NMR δ: 1,37 - 1,50 (2H, m), 1,92 - 2,01 (2H, m), 2,13 - 2,22 (2H, m), 2,83 - 2,95 (2H, m), 3,18 - 3,29 (1H, m), 3,63 - 3,76 (2H, m), 5,10 - 5,15 (1H, m), 6,67 (1H, s), 6,82 (1H, dd, J = 1,95, 8,78 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,46 - 7,54 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,86 - 7,92 (3H, m), 12,55 (1H, s)

Ejemplo 117: N-[1-(3-Fluorobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (154 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-fluorobencilo (145 mg, 1,0 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación mediante la acción de la presión reducida.

A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (106 mg, 0,80 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (112 mg, 1,20 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (195 mg, 60,0%).

MS m/z: 324

¹H-NMR δ: 1,34 - 1,45 (2H, m), 1,94 (2H, d, J = 11,22 Hz), 2,11 (2H, t, J = 10,73 Hz), 2,79 (2H, d, J = 11,71 Hz), 3,15 - 3,27 (1H, m), 3,50 (2H, s), 5,10 (1H, d, J = 8,05 Hz), 6,66 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 1,95, 9,03 Hz), 7,63 (1H, dt, J = 2,68, 8,78 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,56 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,36 (1H, q, J = 7,34 Hz), 7,72 (1H, s), 12,55 (1H, s)

Ejemplo 118: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidil]amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (154 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-trifluorometilbencilo (239 mg, 1,0 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

5 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida.

10 A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (106 mg, 0,80 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (112 mg, 1,20 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

15 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (210 mg, 62,4%).

20 MS m/z: 374

¹H-NMR δ: 1,35 - 1,46 (2H, m), 1,95 (2H, d, J = 10,98 Hz), 2,14 (2H, t, J = 11,22 Hz), 2,79 (2H, d, J = 11,22 Hz), 3,12 - 3,24 (1H, m), 3,58 (2H, s), 5,11 (1H, d, J = 8,05 Hz), 6,67 (1H, s), 6,82 (1H, dd, J = 2,07, 8,78 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,05 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,05 Hz), 7,73 (1H, s), 12,55 (1H, s)

25 Ejemplo 119: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(3-metoxibencil)-4-piperidil]amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (154 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-metoxibencilo (157 mg, 1,0 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

30 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida.

35 A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (106 mg, 0,80 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (112 mg, 1,20 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

40 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (167 mg, 49,6%).

45 MS m/z: 336

¹H-NMR δ: 1,38 - 1,48 (2H, m), 1,92 - 2,00 (2H, m), 2,20 - 2,31 (2H, m), 2,68 - 2,90 (2H, m), 3,20 - 3,28 (1H, m), 3,48 - 3,70 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,10 - 5,17 (1H, m), 6,67 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 1,95, 9,03 Hz), 6,83 - 6,93 (3H, m), 7,22 - 7,28 (2H, m), 7,73 (1H, s), 12,56 (1H, s)

50 Ejemplo 120: N-[1-(4-Etilbencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (154 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-etilbencilo (con un contenido del 30% de isómero en la posición 2) (155 mg, 1,0 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

60 Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida.

A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (106 mg, 0,80 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo

de borano-piridina (112 mg, 1,20 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (105 mg, 31,4%).

MS m/z: 334

¹H-NMR δ: 1,34 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,47 - 1,59 (2H, m), 2,09 (2H, d, J = 11,71 Hz), 2,19 (2H, t, J = 10,49 Hz), 2,90 (2H, d, J = 11,95 Hz), 3,28 - 3,37 (1H, m), 3,54 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J = 2,20, 8,29 Hz), 6,81 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,05 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,05 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,87 (1H, d, J = 0,98 Hz)

Ejemplo 121: N-[1-(2-Etilbencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

En la purificación del compuesto del Ejemplo 120, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol], se obtuvo el isómero de la posición 2, procedente del compuesto de partida (52 mg, 15,5%).

MS m/z: 334

¹H-NMR δ: 1,23 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,43 - 1,55 (2H, m), 2,07 (2H, d, J = 11,95 Hz), 2,21 (2H, t, J = 10,86 Hz), 2,74 (2H, q, J = 7,48 Hz), 2,89 (2H, d, J = 11,71 Hz), 3,29 - 3,39 (1H, m), 3,54 (2H, s), 6,78 (1H, dd, J = 2,07, 8,66 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1,71 Hz), 7,11 - 7,25 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,81 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,32 Hz), 7,88 (1H, d, J = 0,98 Hz)

Ejemplo 122: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-isopropilbencil)-4-piperidil]amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (154 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-isopropilbencilo (con un contenido del 10% de isómero de la posición 2) (169 mg, 1,0 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida.

A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (106 mg, 0,80 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (112 mg, 1,20 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (88 mg, 25,2%).

MS m/z: 348

¹H-NMR δ: 1,24 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,45 - 1,56 (2H, m), 2,08 (2H, d, J = 12,20 Hz), 2,18 (2H, t, J = 11,34 Hz), 2,86 - 2,29 (3H, m), 3,27 - 3,36 (1H, m), 3,52 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 2,20, 9,03 Hz), 6,81 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,05 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,78 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,87 (1H, d, J = 0,98 Hz)

Ejemplo 123: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(3-fenoxibencil)-4-piperidil]amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (154 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-fenoxibencilo (219 mg, 1,0 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida.

A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (106 mg, 0,80 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (112 mg, 1,20 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para proporcionar el compuesto del epígrafe (164 mg, 41,1%).

MS m/z: 398

¹H-NMR δ: 1,44 - 1,56 (2H, m), 2,08 (2H, d, J = 12,20 Hz), 2,13 - 2,23 (2H, m), 2,87 (2H, d, J = 11,47 Hz), 3,27 - 3,35 (1H, m), 3,53 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 2,20, 8,05 Hz), 6,81 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 1,71, 8,05 Hz), 6,99 - 7,12 (5H, m), 7,27 - 7,36 (4H, m), 7,87 (1H, d, J = 0,98 Hz)

Ejemplo 124: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metil-3-nitrobencil)-5-piperidil]amina

Se procedió a añadir carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 equivalentes), a una solución de clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (154 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-metil-3-nitrobencilo (186 mg, 1,0 mmol, 1,0 equivalentes) en acetonitrilo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en agua, y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, a continuación, mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida.

A continuación, se procedió a añadir 5-aminoindazol (106 mg, 0,80 mmol, 0,8 equivalentes), a una solución del aceite resultante en metanol. A ésta, se le añadió ácido acético (una gota) y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Se procedió, a continuación, a añadir, a ésta, un complejo de borano-piridina (112 mg, 1,20 mmol, 1,2 equivalentes), bajo un enfriamiento mediante hielo, y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 15 horas.

Después de haberse completado la reacción, la solución en reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se lavó con cloroformo, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un cristal (103 mg, 35,5%).

MS m/z: 366

¹H-NMR δ: 1,34 - 1,46 (2H, m), 1,94 (2H, d, J = 10,98 Hz), 2,13 (2H, t, J = 10,37 Hz), 2,50 (3H, s), 2,79 (2H, d, J = 11,71 Hz), 3,14 - 3,26 (1H, m), 3,56 (2H, s), 5,11 (1H, d, J = 7,81 Hz), 6,67 (1H, s), 6,52 (1H, dd, J = 2,07, 8,78 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,81 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 1,59, 7,81 Hz), 7,73 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 1,46 Hz), 12,55 (1H, s)

Ejemplo 125: N-(1-Etil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)-amina

Se procedió a disolver 1-etil-4-piperidona (76 mg), 5-aminoindazol (67 mg), y ácido acético (0,02 ml), en metanol (1 ml), y se añadió, a la solución, un complejo de borano-piridina (0,06 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (50 mg, rendimiento productivo 41%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 - 1,53 (m, 2H), 2,02 - 2,17 (m, 4H), 2,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,86 - 2,95 (m, 2H), 3,21 - 3,33 (m, 1H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 245 (M⁺+1)

Ejemplo 126: N-(1-Bencil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver 1-bencil-4-piperidona (635 mg), 5-aminoindazol (532 mg), y ácido acético (0,20 ml), en metanol (10 ml), y se añadió, a la solución, un complejo de borano-piridina (0,51 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,00 g, rendimiento productivo 82%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 - 1,59 (m, 2H), 2,05 2,13 (m, 4H), 2,15 - 2,25 (m, 2H) ; 2,85 - 2,93 (m, 2H), 3,27 - 3,37 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 7,24 - 7,35 (m, 6H), 7,88 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 307 (M⁺+1)

Formación de sal del compuesto preparado en el Ejemplo 126

5 El compuesto preparado en el Ejemplo 126, se disolvió en ácido clorhídrico-metanol, y la mezcla, se dejó, a continuación, que permaneciera a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El precipitado de color blanco resultante, se recogió, a continuación, mediante filtrado, se lavó con metanol, el cual se había enfriado en un baño de hielo, y se secó, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

10 Ejemplo 127: N-(1-Bencil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)amina clorhidrato

15 Se procedió a disolver 1-bencil-4-piperidona (11,44 g), 5-aminoindazol (10,42 g), y ácido acético (1 ml), en metanol (100 ml), y se añadió, a esta solución, un complejo de borano-piridina (10,10 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. Se añadió, a la solución, ácido clorhídrico – metanol (100 ml). Se dejó que, la mezcla, permaneciera a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y el precipitado de color blanco resultante, se recolectó, a continuación, mediante filtrado, se lavó con metanol, el cual se había enfriado previamente en un baño de hielo, y se secó bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 18,86 g de compuesto del epígrafe.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,14 - 2,30 (m, 4H), 2,88 - 3,10 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 7,26 - 7,76 (m, 6H), 7,99 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,45 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 307 (M⁺+1)

25 Ejemplo 130: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-fenetil-4-piperidil)amina

30 Se procedió a disolver 1-(2-fenetil)-4-piperidona (142 mg), 5-aminoindazol (67 mg), y ácido acético (0,02 ml), en metanol (1 ml), y se añadió, a la solución, un complejo de borano-piridina (0,06 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (104 mg, rendimiento productivo 65%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

1,49 - 1,61 (m, 2H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,60 - 2,68 (m, 2H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 6,79 - 6,84 (m, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 3H), 7,26 - 7,33 (m, 3H), 7,88 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 (M⁺+1)

40 Ejemplo 131: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]amina

45 Se procedió a disolver clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (82 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

50 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (85 mg, rendimiento productivo 55%).

55 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,50 - 1,65 (m, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 2H), 2,90 - 2,99 (m, 2H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 6,79 - 6,84 (m, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,2 Hz, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 308 (M⁺+1)

60

Ejemplo 132: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(3-piridilmetil)-4-piperidil]amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 3-(clorometil)piridina (82 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

5 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
10 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (57 mg, rendimiento productivo 47%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,43 - 1,52 (m, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 2,16 - 2,26 (m, 2H), 2,82 - 2,91 (m, 2H), 3,28 - 3,38 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 6,78 - 6,84 (m, 2H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H),
15 7,88 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 308 (M⁺+1)

Ejemplo 133: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-piridilmetil)-4-piperidil]amina

20 Se procedió a disolver clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (82 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

25 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
30 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (49 mg, rendimiento productivo 40%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 - 1,59 (m, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 2H), 2,17 - 2,29 (m, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 3,29 - 3,39 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 6,79 - 6,84 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H)
35 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 308 (M⁺+1)

Ejemplo 134: N-[1-(2-Clorobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

40 Se procedió a disolver cloruro de 2-clorobencilo (81 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

45 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
50 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (109 mg, rendimiento productivo 80%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,47 - 1,60 (m, 2H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 2,25 - 2,36 (m, 2H), 2,87 - 2,97 (m, 2H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 6,78 - 6,84 (m, 2H), 7,16 - 7,34 (m, 4H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H),
7,88 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 (M⁺+1)

Ejemplo 135: N-[1-(3-Clorobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

55 Se procedió a disolver cloruro de 3-clorobencilo (81 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a
60 continuación, para proporcionar un intermediario.

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A
65 continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la

mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (104 mg, rendimiento productivo 79%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,58 (m, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 3,28 - 3,37 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,18 - 7,26 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 (M⁺+1)

Ejemplo 136: N-[1-(4-Clorobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver cloruro de 4-clorobencilo (81 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (106 mg, rendimiento productivo 79%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,59 (m, 2H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,25 (m, 2H), 2,81 - 2,91 (m, 2H), 3,25 - 3,37 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 6,78 - 6,82 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 6H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 (M⁺+1)

Ejemplo 137: N-[1-(4-Fluorobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver cloruro de 4-fluorobencilo (72 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (102 mg, rendimiento productivo 79%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,44 - 1,58 (m, 2H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 2H), 2,82 - 2,92 (m, 2H), 3,27 - 3,37 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 6,78 - 6,82 (m, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 4H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 325 (M⁺+1)

Ejemplo 138: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metoxibencil)-4-piperidil]amina

Se procedió a disolver cloruro de 4-metoxibencilo (79 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (100 mg, rendimiento productivo 74%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,43 - 1,56 (m, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 337 (M⁺+1)

Ejemplo 139: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metilbencil)-4-piperidil]amina

Se procedió a disolver cloruro de 4-metilbencilo (71 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

5 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
10 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (100 mg, rendimiento productivo 76%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,44 - 1,57 (m, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 2H), 3,25 - 3,36 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H)

15 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 (M⁺+1)

Ejemplo 140: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(3-nitrobencil)-4-piperidil]amina

20 Se procedió a disolver cloruro de 3-nitrobencilo (86 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

25 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
30 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (91 mg, rendimiento productivo 65%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,60 (m, 2H), 2,07 - 2,15 (m, 2H), 2,18 - 2,32 (m, 2H), 2,82 - 2,92 (m, 2H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 6,79 - 6,84 (m, 2H), 7,31 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H)

Ejemplo 141: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-nitrobencil)-4-piperidil]amina

40 Se procedió a disolver cloruro de 4-nitrobencilo (86 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

45 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
50 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (92 mg, rendimiento productivo 65%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 - 1,58 (m, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,30 (m, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 3,29 - 3,40 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 6,79 - 6,83 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Ejemplo 142: N-[1-[4-(Benciloxi)bencil]-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

55 Se procedió a disolver cloruro de 4-benciloxibencilo (116 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a
60 continuación, para proporcionar un intermediario.

65 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disol-

vente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (124 mg, rendimiento productivo 75%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,44 - 1,57 (m, 2H), 2,04 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 - 7,46 (m, 6H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 413 (M⁺+1)

Ejemplo 143: N-[1-(3,5-Dimetoxibencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

10 Se procedió a disolver cloruro de 3,5-dimetoxibencilo (94 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

15 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (102 mg, rendimiento productivo 69%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,59 (m, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 2,14 - 2,25 (m, 2H), 2,84 - 2,94 (m, 2H), 3,27 - 3,37 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 6,35 - 6,39 (m, 1H), 6,50 - 6,54 (m, 2H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,87 (s, 1H)

25 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 367 (M⁺+1)

Ejemplo 144: N-[1-(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

30 Se procedió a disolver cloruro de 6-cloropiperonilo (103 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

35 Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (120 mg, rendimiento productivo 78%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 - 1,58 (m, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 2,22 - 2,33 (m, 2H), 2,85 - 2,93 (m, 2H), 3,29 - 3,39 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,79 - 6,84 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 385 (M⁺⁺+1)

45 Ejemplo 145: 4-[[4-(1H-5-Indazolilamino)piperidino]-metil]fenol

Se procedió a suspender N-[1-[4-(benciloxi)bencil]-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina (Ejemplo 142, 33 mg) y paladio-carbón vegetal (10 mg), en etanol (3 ml), y la suspensión, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, se concentró el filtrado, para proporcionar el compuesto del epígrafe (21 mg, rendimiento productivo 82%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,55 (m, 2H), 2,04 - 2,20 (m, 4H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 6,70 - 6,83 (m, 3H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 323 (M⁺+1)

55 Ejemplo 146: N-(1-Benciltetrahidro-1H-pirrolil)-N-(1H-5-indazolil)amina

60 Se procedió a disolver 1-bencil-3-pirrolidinona (105 mg), clorhidrato de 5-aminoindazol (67 mg), y ácido acético, en metanol (1 ml) y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (49 mg, rendimiento productivo 34%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,66 - 1,78 (m, 1H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 2,44 - 2,53 (m, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 1H). 6,73 - 6,76 (m, 1H), 6,77 - 6,83 (m, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 6H), 7,88 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 293 (M⁺+1)

5

Formación de sal del compuesto preparado en el Ejemplo 146

Se procedió a disolver el compuesto preparado en el Ejemplo 146, en ácido clorhídrico-metanol, y la mezcla y, a continuación, se dejó que, la mezcla permaneciera a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El precipitado de color blanco resultante se recogió, a continuación, mediante filtrado, se lavó con metanol, el cual se había enfriado en un baño de hielo, y se secó, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe.

10

Ejemplo 147: 3-([4-(1H-5-Indazolilamino)-piperidino]metil)benzoato de metilo

15

Se procedió a disolver 3-(clorometil)benzoato de metilo (92 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

20

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (62 mg, rendimiento productivo 44%).

25

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 - 1,58 (m, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 2,16 - 2,28 (m, 2H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 3,26 - 3,37 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,29 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H)

30

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 365 (M⁺+1)

Ejemplo 148: 4-([4-(1H-5-Indazolilamino)-piperidino]metil)benzoato de metilo

35

Se procedió a disolver 4-(clorometil)benzoato de metilo (92 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

40

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (51 mg, rendimiento productivo 35%).

45

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 - 1,58 (m, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 2,16 - 2,27 (m, 2H), 2,82 - 2,92 (m, 2H), 3,29 - 3,38 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,30 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H)

50

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 365 (M⁺+1)

Ejemplo 149: Acetato de 4-([4-(1H-5-indazolamino)piperidino]-metil)fenilo

55

Se procedió a disolver acetato de 4-(clorometil)fenilo (92 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

60

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (33 mg, rendimiento productivo 23%).

65

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,70 (m, 2H), 2,01 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 2H), 3,28 - 3,38 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,5, 2H), 7,29 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 365 (M⁺+1)

5

Ejemplo 150: N-[1-(2-Cloro-6-fluorobencil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilo (89 mg), clorhidrato de 4-piperidona, monohidratado (77 mg), y carbonato potásico (138 mg), en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar un intermediario.

10

Este intermediario, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (89 mg, rendimiento productivo 62%).

15

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,42 - 1,55 (m, 2H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 2,30 - 2,40 (m, 2H), 2,91 - 3,00 (m, 2H), 3,25 - 3,34 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 6,76 - 6,81 (m, 2H), 6,93 - 7,03 (m, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 359 (M⁺+1)

25

Ejemplo 151: N-[1-(2-Clorobencil)tetrahydro-1H-3-pirrolil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (77 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 2-clorobencilo (112 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

30

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

35

Este intermediario B y 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (54 mg, rendimiento productivo 41%).

40

45

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,61 - 1,75 (m, 1H), 2,23 - 2,34 (m, 1H), 2,44 - 2,53 (m, 1H), 2,63 - 2,70 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,95 - 4,03 (m, 1H), 6,68 - 6,71 (m, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H)

50

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 327 (M⁺+1)

Ejemplo 152: N-[1-(3-Clorobencil)tetrahydro-1H-3-pirrolil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (77 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta solución, una solución (1 ml) de cloruro de 3-clorobencilo (112 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

55

60

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y,

la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

5 Este intermediario B y 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (94 mg, rendimiento productivo 72%).

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,68 - 1,79 (m, 1H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 2,42 - 2,51 (m, 1H), 2,61 - 2,67 (m, 1H), 2,76 - 2,86 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 6,74 - 6,77 (m, 1H), 6,79 - 6,83 (m, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,89 (s, 1H)

15 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 327 (M⁺+1)

Ejemplo 153: N-[1-(4-Clorobencil)tetrahidro-1H-3-pirrolil]-N-(1H-5-indazolil)amina

20 Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (77 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a ésta, una solución (1 ml) de cloruro de 4-clorobencilo (112 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

25 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

35 Este intermediario B y 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (88 mg, rendimiento productivo 67%).

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,67 - 1,77 (m, 1H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 2,41 - 2,50 (m, 1H), 2,59 - 2,65 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 6,73 - 6,76 (m, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 5H), 7,88 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 327 (M⁺+1)

45 Ejemplo 154: N-[1-(4-Fluorobencil)tetrahidro-1H-3-pirrolil]-N-(1H-5-indazolil)amina

50 Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (77 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta solución, una solución (1 ml) de cloruro de 4-fluorobencilo (100 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

55 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

60 Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disol-

vente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (55 mg, rendimiento productivo 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,67 - 1,78 (m, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 1H), 2,41 - 2,50 (m, 1H), 2,60 - 2,68 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 6,73 - 6,76 (m, 1H), 6,76 - 6,81 (m, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 3H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,88 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 311 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 155: N-[1-(4-Bromobencil)tetrahydro-1H-3-pirrolil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (96 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de bromuro de 4-bromobencilo (175 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (88 mg, rendimiento productivo 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,60 - 1,70 (m, 1H), 2,23 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,42 (m, 1H), 2,52 - 2,58 (m, 1H), 2,67 - 2,78 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,92 - 4,00 (m, 1H), 6,66 - 6,69 (m, 1H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 371, 373 (M^+ , $\text{M}^+ + 2$)

Ejemplo 156: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metoxibencil)-tetrahydro-1H-3-pirrolil]amina

Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (96 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-metoxibencilo (109 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (56 mg, rendimiento productivo 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,64 - 1,75 (m, 1H), 2,27 - 2,38 (m, 1H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 2,58 - 2,63 (m, 1H), 2,74 - 2,88 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,97 - 4,05 (m, 1H), 6,70 - 6,73 (m, 1H), 6,75 - 6,78 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 3H), 7,85 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 323 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 157: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metilbencil)-tetrahydro-1H-3-pirrolil]amina

Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (96 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-metilbencilo (98 mg) en acetonitrilo, me-

dante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

5 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

15 Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (56 mg, rendimiento productivo 40%).
 20 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,64 - 1,76 (m, 1H), 2,30 - 2,38 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,41 - 2,50 (m, 1H), 2,58 - 2,65 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 3,56 - 3,65 (m, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 6,71 - 6,73 (m, 1H), 6,74 - 6,79 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)
 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 307 (M⁺+1)

Ejemplo 158: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(3-nitrobencil)-tetrahidro-1H-3-pirrolil]amina

25 Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (96 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta solución, una solución (1 ml) de cloruro de 3-nitrobencilo (120 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

35 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

40 Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (81 mg, rendimiento productivo 60%).
 45 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,63 - 1,74 (m, 1H), 2,26 - 2,36 (m, 1H), 2,37 - 2,46 (m, 1H), 2,55 - 2,63 (m, 1H), 2,69 - 2,84 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,96 - 4,03 (m, 1H), 6,68 - 6,71 (m, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H)
 50 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 338 (M⁺+1)

Ejemplo 159: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-nitrobencil)-tetrahidro-1H-3-pirrolil]amina

55 Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (96 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-nitrobencilo (120 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

60 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

65

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la

- 5 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (80 mg, rendimiento productivo 60%).
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,55 - 1,75 (m, 1H) , 2,26 - 2,36 (m, 1H), 2,36 - 2,48 (m, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 3,65 - 3,71 (m, 2H), 3,95 - 4,04 (m, 1H), 6,67 - 6,70 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H)
 10 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 338 (M⁺+1)

Ejemplo 160: N-[1-(3,5-Dimetoxibencil)tetrahydro-1H-3-pirrolil]-N-(1H-5-indazolil)amina

- 15 Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (96 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 3,5-metoxibencilo (130 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

- 20 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

- 30 Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (72 mg, rendimiento productivo 51%).

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,67 - 1,77 (m, 1H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 2,42 - 2,51 (m, 1H), 2,61 - 2,69 (m, 1H), 2,74 - 2,88 (m, 2H), 3,53 - 3,63 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 6,32 - 6,35 (m, 1H), 6,48 - 6,51 (m, 2H), 6,72 - 6,74 (m, 1H), 6,75 - 6,80 (m, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)
 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 353 (M⁺+1)

40 Ejemplo 161: N-[1-(2-Clorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

- Se procedió a disolver 3-hidroxipiperidina (71 mg), y carbonato potásico (138 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 2-clorobencilo (112 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

- 50 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

- 55 Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (85 mg, rendimiento productivo 63%).

- 60 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,42 - 1,74 (m, 4H), 2,31 - 2,53 (m, 3H), 2,65 - 2,75 (m, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 3H), 6,71 - 6,79 (m, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,78 (s, 1H)
 65 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 (M⁺+1)

Ejemplo 162: N-[1-(3-Clorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (138 mg), y carbonato potásico (138 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 3-clorobencilo (112 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (63 mg, rendimiento productivo 46%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,49 - 1,65 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 2,33 - 2,54 (m, 3H), 2,60 - 2,73 (m, 1H), 3,42 - 3,54 (m, 2H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 (M⁺+1)

Ejemplo 163: N-[1-(4-Clorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (71 mg), y carbonato potásico (268 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-clorobencilo (113 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (39 mg, rendimiento productivo 29%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,43 - 1,57 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 2H), 2,20 - 2,40 (m, 3H), 2,63 - 2,70 (m, 1H), 3,33 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 1H), 6,72 - 6,78 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 5H), 7,79 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 (M⁺+1)

Ejemplo 164: N-[1-(4-Fluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (71 mg), y carbonato potásico (113 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-fluorobencilo (100 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y,

la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

5 Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante
10 HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (20 mg, rendimiento productivo 15%).
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,60 - 1,75 (m, 2H), 2,20 - 2,40 (m, 3H), 2,61 - 2,75 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,58 (m, 1H), 6,72 - 6,78 (m, 2H), 6,89 - 6,96 (m, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 3H), 7,79 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 325 (M⁺+1)

15 Ejemplo 165: N-[1-(4-Bromobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (71 mg), y carbonato potásico (113 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de bromuro de 4-bromobencilo (174 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante
20 un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura
25 ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

30 Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
35 mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (62 mg, rendimiento productivo 40%).
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,42 - 1,57 (m, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 2H), 2,20 - 2,38 (m, 3H), 2,60 - 2,75 (m, 1H), 3,33 - 3,47 (m, 2H), 3,48 - 3,57 (m, 1H), 6,71 - 6,78 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H)
40 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 385, 387 (M⁺, M⁺+2)

Ejemplo 166: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metoxibencil)-3-piperidil]amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (71 mg), y carbonato potásico (113 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-metoxibencilo (109 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante
45 un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

50 Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la
55 mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A
60 continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (25 mg, rendimiento productivo 19%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 2H), 2,23 - 2,40 (m, 3H), 2,61 - 2,80 (m, 1H), 3,33 - 3,47 (m, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 337 (M⁺+1)

5

Ejemplo 167: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metilbencil)-3-piperidil]amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (71 mg), y carbonato potásico (113 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-metilbencilo (100 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

10

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

15

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (28 mg, rendimiento productivo 28%).

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,42 - 1,57 (m, 2H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 - 2,39 (m, 3H), 2,62 - 2,75 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 1H), 6,71 - 6,78 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H)

25

30

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 (M⁺+1)

Ejemplo 168: N-(1H-5-indazolil)-N-[1-(3-nitrobencil)-3-piperidil]amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (71 mg), y carbonato potásico (113 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 3-nitrobencilo (120 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

35

40

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

45

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (60 mg, rendimiento productivo 43%).

50

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,52 - 1,66 (m, 2H), 1,71 - 1,84 (m, 2H), 2,26 - 2,50 (m, 3H), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 3H), 6,77 - 6,85 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H)

55

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 352 (M⁺+1)

Ejemplo 169: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-nitrobencil)-3-piperidil]amina

60

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (71 mg), y carbonato potásico (113 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 4-nitrobencilo (120 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un

transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (35 mg, rendimiento productivo 25%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,51 - 1,68 (m, 2H), 1,69 - 1,86 (m, 2H), 2,26 - 2,47 (m, 3H), 2,71 - 2,83 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 3H), 6,79 - 6,83 (m, 2H), 7,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 352 (M⁺+1)

Ejemplo 170: N-1-(3,5-Dimetoxibencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver 3-hidroxipiperidina (71 mg), y carbonato potásico (113 mg), en dimetilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de cloruro de 3,5-dimetoxibencilo (130 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (209 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

Este intermediario B, 5-aminoindazol (53 mg), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (0,06 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (55 mg, rendimiento productivo 38%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,40 - 1,57 (m, 2H), 1,62 - 1,75 (m, 2H), 2,20 - 2,43 (m, 3H), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 3,35 - 3,47 (m, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 6,29 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,72 - 6,79 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 367 (M⁺+1)

Ejemplo 171: N1-Bencil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 1,4-ciclohexadiona-monoetilenocetal (3,90 g), 5-aminoindazol (2,66 g) y ácido acético (0,5 ml), en metanol (50 ml), y se añadió, a esta solución, un complejo de borano-piridina (2,50 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el intermediario A (4,09 g, rendimiento productivo 75%).

El intermediario A, se disolvió en ácido acético - agua (1 : 1, 50 ml), y la mezcla, se agitó, a continuación, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se concentró, con objeto de eliminar la mayor parte del ácido acético. A continuación, se procedió a añadir, al residuo, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción

de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el intermediario B (3,21 g, rendimiento productivo 93%).

5 Este intermediario B (115 mg), bencilamina (64 mg) y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió, a la solución, un complejo de borano-piridina (0,06 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante TLC preparativa [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe, como una mezcla de dos diastereoisómeros (1 : 1)(43 mg, rendimiento productivo 13%).

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)(mezcla de dos diastereoisómeros): 1,08 - 1,22 (m, 2H), 1,32 - 1,46 (m, 2H), 1,64 - 1,92 (m, 8H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 2,17 - 2,25 (m, 2H), 2,56 - 2,67 (m, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 1H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 6,75 - 6,86 (m, 4H), 7,23 - 7,45 (m, 12H), 7,86 (s, 1H), 7,88 (s, 1H)

15 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 (M⁺+1)

Ejemplo 172: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-fenil-1,4-ciclohexandiamina

20 Se procedió a disolver 1,4-ciclohexadiona-monoetilenocetal (3,90 g), 5-aminoindazol (2,66 g) y ácido acético (0,5 ml), en metanol (50 ml), y se añadió, a esta solución, un complejo de borano-piridina (2,50 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el intermediario A (4,09 g, rendimiento productivo 75%).

30 El intermediario A, se disolvió en ácido acético - agua (1 : 1, 50 ml), y la mezcla, se agitó, a continuación, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se concentró, con objeto de eliminar la mayor parte del ácido acético. A continuación, se procedió a añadir, al residuo, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el intermediario B (3,21 g, rendimiento productivo 93%).

35 Este intermediario B (115 mg), anilina (56 mg) y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml), y se añadió, a la solución, un complejo de borano-piridina (0,06 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un diastereoisómero (12 mg, rendimiento productivo 8%).

45 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,25 - 1,35 (m, 2H), 1,65 - 1,95 (m, 4H), 2,18 - 2,32 (m, 2H), 3,27 - 3,36 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 2H), 6,65 - 6,72 (m, 2H), 6,78 - 6,84 (m, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H)

Ejemplo 179 (Ejemplo preparativo): (1H-5-indazolilamino)-1-pirrolidincarboxilato de tert.-butilo

50 Se procedió a disolver clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (1,23 mg), en una solución acuosa 3N de hidróxido sódico (10 ml), y se añadió, a esta solución, una solución (10 ml) de bicarbonato de di-tert.-butilo (2,40 g) en THF, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, para proporcionar el intermediario A.

55 Este intermediario A y trietilamina (2 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre - trimetilamina (4,44 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

65 Este intermediario B, 5-aminoindazol (0,98 g), y ácido acético (0,2 ml), se disolvieron en metanol (10 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (1,0 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la

mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,59 g).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,44 (s, 9H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 2,85 - 3,00 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 1H), 3,98 - 4,20 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)

Ejemplo 180 (Ejemplo preparativo): 3-(1H-indazolilamino)-1-piperidincarboxilato de tert.-butilo

10 Se procedió a disolver 3-hidroxipiridina (1,01 mg), en una solución acuosa 3N de hidróxido sódico (10 ml), y se añadió, a esta solución, una solución (10 ml) de bicarbonato de di-tert.-butilo (2,40 g) en THF, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, para proporcionar el intermediario A.

15 Este intermediario A y trietilamina (2 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (4,44 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el intermediario B.

20 Este intermediario B, 5-aminoindazol (0,98 g), y ácido acético (0,2 ml), se disolvieron en metanol (10 ml), y se añadió un complejo de borano-piridina (1 ml), a la solución, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,30 g).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,44 (s, 9H), 1,83 - 2,02 (m, 3H), 2,15 - 2,25 (m, 1H), 3,30 - 3,56 (m, 4H), 3,98 - 4,10 (m, 1H), 4,40 - 4,46 (m, 1H), 6,77 - 6,81 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H)

Intermediario 3: 4-(1H-5-Indazolilamino)-1-ciclohexanona

35 Se procedió a disolver 1,4-ciclohexadiona-monoetilenocetal (3,90 g), 5-aminoindazol (2,66 g) y ácido acético (0,5 ml), en metanol (50 ml), y se añadió, a esta solución, un complejo de borano-piridina (2,50 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo, disolvió en ácido acético – agua (1 : 1, 50 ml) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se concentró, para eliminar la mayor parte del ácido acético. A continuación, se procedió a añadir, al residuo, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (3,21 g).

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,70 - 1,84 (m, 2H), 2,31 - 2,54 (m, 6H), 3,72 - 3,84 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,83 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H)

Intermediario 4 : 4-(5-Isoquinolilamino)-1-ciclohexanona

50 Se procedió a disolver 1,4-ciclohexadiona-monoetilenocetal (6,2 g), 5-amino-isoquinolina (4,3 g) y ácido acético (0,5 ml), en metanol (50 ml), y se añadió, a esta solución, un complejo de borano-piridina (4,0 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo, disolvió en ácido acético – agua (1 : 1, 50 ml) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se concentró, para eliminar la mayor parte del ácido acético. A continuación, se procedió a añadir, al residuo, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó el disolvente, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (5,8 g).

60 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,83 - 1,96 (m, 2H), 2,40 - 2,60 (m, 6H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 4,22 - 4,31 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H)

65

Ejemplo 181 (Ejemplo preparativo): N-(1H-5-Indazolil)-N-(4-piperidil)amina

Se procedió a disolver el compuesto del Ejemplo 179 (450 mg) en cloroformo (3 ml), y se añadió, a la solución, ácido trifluoroacético al 95% (3 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe (420 mg).

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 203 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 183: N-[1-(Ciclohexilmetil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg) y ciclohexancarboxialdehído (62 mg), en metanol (1 ml) y se añadió, a la solución, triacetoxiborohidruro sódico (106 mg). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Adicionalmente, se añadió, a ésta, 5-aminoindazol (54 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se añadió, a ésta, un complejo de borano-piridina (0,05 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (15 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,80 - 0,90 (m, 2H), 1,10 - 1,30 (m, 2H), 1,30 - 1,59 (m, 3H), 1,60 - 1,80 (m, 6H), 2,03 - 2,20 (m, 6H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 313 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 184: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-pentil-4-piperidil)amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg) y valeraldehído (43 mg), en metanol (1 ml) y se añadió, a la solución, triacetoxiborohidruro sódico (106 mg). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Adicionalmente, se añadió, a ésta, 5-aminoindazol (54 mg).

La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y se añadió, a ésta, un complejo de borano-piridina (0,05 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (2 mg).

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 287 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 185: N-(1-Hexil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)-amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg) y capronaldehído (50 mg), en metanol (1 ml) y se añadió, a la solución, triacetoxiborohidruro sódico (106 mg). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Adicionalmente, se añadió, a ésta, 5-aminoindazol (54 mg) y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de la adición de un complejo de borano-piridina (0,05 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (2 mg).

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 301 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 186: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-isobutil-4-piperidil)amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg) e isobutilaldehído (36 mg), en metanol (1 ml) y se añadió, a la solución, triacetoxiborohidruro sódico (106 mg). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Adicionalmente, se añadió, a ésta, 5-aminoindazol (54 mg) y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, se añadió un complejo de borano-piridina (0,05 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (1 mg).

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 272 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 187: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2-fenilpropil)-4-piperidil]amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (77 mg) y 2-fenilpropionaldehído (68 mg), en metanol (1 ml) y se añadió, a la solución, triacetoxiborohidruro sódico (106 mg). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Adicionalmente, se añadió, a ésta, 5-aminoindazol (54 mg) y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de la adición de un complejo de borano-piridina (0,05 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (21 mg).

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 335 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 218: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(1-feniletíl)-4-piperidil] amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (71 mg), y carbonato potásico (138 mg), en dime-tilformamida (1 ml), y se añadió, a esta mezcla, una solución (1 ml) de (1-bromoetil)benceno (93 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, a continuación, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A, 5-aminoindazol (52 ml), y ácido acético (0,02 ml), se disolvieron en metanol (1 ml) y se procedió a añadir, a la solución, un complejo de borano-piridina (0,07 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (14 mg), como dos diastereómeros (factor de relación = aproximadamente 50 : 50).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) (como una mezcla de dos diastereómeros): 1,40 - 1,75 (m, 10H), 1,98 - 2,28 (m, 8H), 2,80 - 2,95 (m, 2H), 3,00 - 3,15 (m, 2H), 3,20 - 3,32 (m, 2H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 6,73 - 6,78 (m, 4H), 7,23 - 7,28 (m, 6H), 7,30 - 7,34 (m, 6H), 7,84 (s, 2H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 (M^{++1})

Ejemplo 219: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(1-feniletíl)-tetrahidro-1H-3-pirrolidil]amina

Se procedió a disolver el compuesto del Ejemplo 179 (700 mg) en cloroformo (3 ml), y se añadió, a la solución, ácido trifluoroacético al 95% (3 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se concentró. Se añadieron, al concentrado, carbonato potásico (690 mg) y dimetilformamida (3 ml), y se agitó la mezcla. A la solución en reacción, se le añadió una solución (2 ml) de (1-bromoetil)benceno (408 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo y la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (3 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar 150 mg del compuesto del epígrafe, como dos diastereómeros (factor de relación = aproximadamente 50 : 50).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) como una mezcla de 2 diastereómeros: 1,30-1,39 (m, 6H), 1,54-1,72 (m, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 2,28 - 2,45 (m, 3H), 2,53 - 2,61 (m, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 2H), 2,70 - 2,77 (m, 2H), 3,17 - 3,25 (m, 2H), 3,88 - 3,98 (m, 2H), 6,63 - 6,73 (m, 4H), 7,10 - 7,30 (m, 12H), 7,80 (s, 1H), 7,82 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 307 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 220: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(1-feniletíl)-3-piperidil]amina

Se procedió a disolver el compuesto del Ejemplo 181 (700 mg) en cloroformo (3 ml), y se añadió, a la solución, ácido trifluoroacético al 95% (3 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se concentró. Se añadieron, al concentrado, carbonato potásico (690 mg) y dimetilformamida (3 ml), y se agitó la mezcla. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución (2 ml) de (1-bromoetil)benceno (408 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo y la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (3 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante

HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar 185 mg del compuesto del epígrafe, como dos diastéromeros (factor de relación = aproximadamente 50 : 50).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) como una mezcla de 2 diastéromeros: 1,28 - 1,34 (m, 6H), 1,40 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,70 (m, 4H), 2,18 - 2,45 (m, 3H), 2,64 - 2,74 (m, 2H), 3,41 - 3,54 (m, 4H), 6,66 - 6,78 (m, 4H), 7,12 - 7,26 (m, 12H), 7,80 (s, 2H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 (M⁺+1)

Ejemplo 236: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(1-fenilpropil)-3-piperidil]amina

10 Se procedió a disolver etilbenceno (110 mg), N-bromosuccinimida (267 mg) y azobisisobutironitrilo (10 mg), en tetracloruro de carbono (3 ml) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y, a continuación, se le añadió éter a ésta. La mezcla, se filtró a través de Celite, y se concentró, para proporcionar el intermediario A.

15 Se procedió a disolver el compuesto del Ejemplo 180 (252 mg) en cloroformo (3 ml), y se añadió, a la solución, ácido trifluoroacético al 95% (3 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se concentró. Se añadieron, al concentrado, carbonato potásico (276 mg) y dimetilformamida (3 ml), y se agitó la mezcla. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución del intermediario A en acetonitrilo (2 ml), mediante procedimiento de goteo.

20 La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (3 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar 130 mg del compuesto del epígrafe, como dos diastéromeros (factor de relación = aproximadamente 50 : 50).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) como una mezcla de 2 diastéromeros: 0,73 (q, J = 7,3 Hz, 6H), 1,35 - 1,90 (m, 8H), 2,20 - 2,75 (m, 2H), 2,20 - 2,45 (m, 4H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,38 - 3,58 (m, 2H), 6,66 - 6,76 (m, 4H), 7,07 - 7,27 (m, 12H), 7,80 (s, 2H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 335 (M⁺+1)

Ejemplo 237: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(1-fenilbutil)-3-piperidil]amina

35 Se procedió a disolver isobutilbenceno (120 mg), N-bromosuccinimida (267 mg) y azobisisobutironitrilo (10 mg), en tetracloruro de carbono (3 ml) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y, a continuación, se le añadió éter a ésta. La mezcla, se filtró a través de Celite, y se concentró, para proporcionar el intermediario A.

40 Se procedió a disolver el compuesto del Ejemplo 180 (252 mg) en cloroformo (3 ml), y se añadió, a la solución, ácido trifluoroacético al 95% (3 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se concentró. Se añadieron, al concentrado, carbonato potásico (276 mg) y dimetilformamida (3 ml), y se agitó la mezcla. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución del intermediario A en acetonitrilo (2 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (3 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar 125 mg del compuesto del epígrafe, como dos diastéromeros (factor de relación = aproximadamente 50 : 50).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) como una mezcla de 2 diastéromeros: 0,37 (q, J = 7,3 Hz, 6H), 0,60 - 0,85 (m, 4H), 0,85 - 1,46 (m, 8H), 1,70 - 2,00 (m, 6H), 2,05 - 2,40 (m, 2H), 2,85 - 2,97 (m, 2H), 2,97 - 3,15 (m, 2H), 6,25 - 6,33 (m, 4H), 6,65 - 6,85 (m, 12H), 7,38 (s, 2H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 349 (M⁺+1)

Ejemplo 240: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2-metil-1-fenilpropil)-3-piperidil]amina

55 Se procedió a disolver isobutilbenceno (201 mg), N-bromosuccinimida (354 mg) y azobisisobutironitrilo (10 mg), en tetracloruro de carbono y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y, a continuación, se le añadió éter a ésta. La mezcla, se filtró a través de Celite, y se concentró, para proporcionar el intermediario A.

60 Se procedió a disolver el compuesto del Ejemplo 180 (407 mg) en cloroformo (3 ml), y se añadió, a la solución, ácido trifluoroacético al 95% (3 ml), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se concentró. Se añadieron, al concentrado, carbonato potásico (414 mg) y dimetilformamida (3 ml), y se agitó la mezcla. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución del intermediario A en acetonitrilo (2 ml), mediante procedimiento de goteo.

La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (3 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo-propanol (3/1). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC [cloroformo/metanol], para proporcionar 62 mg del compuesto del epígrafe, como dos diastereómeros (factor de relación = aproximadamente 50 : 50).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) como una mezcla de 2 diastereómeros: 0,62 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,63 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 - 1,72 (m, 10H), 2,00 - 2,32 (m, 6H), 2,32 - 2,60 (m, 2H), 2,93 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,42 - 3,57 (m, 2H), 6,70 - 6,77 (m, 4H), 7,00 - 7,06 (m, 4H), 7,15 - 7,28 (m, 8H), 7,81 (s, 2H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 349 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 241: N1-Bencil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y bencilamina (53 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (14 mg) y un compuesto de la forma sin (24 mg).

(Forma anti)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,05 - 1,32 (m, 4H), 1,95 - 2,03 (m, 2H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 2,52 (tt, J = 3,9 Hz, 11,0 Hz, 1H), 3,20 (tt, J = 3,7 Hz, 11,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 6,68 - 6,77 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 5H), 7,81 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 ($\text{M}^+ + 1$)

(Forma sin)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,50 - 1,82 (m, 8H), 2,68 (tt, J = 3,9 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,44 - 3,52 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 6,70 - 6,77 (m, 2H), 7,20 - 7,32 (m, 6H), 7,80 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 321 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 242: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-metil-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y metilamina (20 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (1 mg) y un compuesto de la forma sin (1 mg).

(Forma anti)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z) : 245 ($\text{M}^+ + 1$)

(Forma sin)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 245 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 243: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-propil-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y propilamina (30 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (5 mg) y un compuesto de la forma sin (5 mg).

(Forma anti)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,04 - 1,32 (m, 4H), 1,42 - 1,53 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 2H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 2,42 - 2,53 (m, 1H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,19 (tt, J = 3,4 Hz, 10,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,77 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 273 ($\text{M}^+ + 1$)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,50 - 1,95 (m, 10H), 2,76 - 2,90 (m, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 273 (M⁺+1)

5

Ejemplo 244: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-(1-feniletíl)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y 1-feniletilamina (61 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (20 mg) y un compuesto de la forma sin (15 mg).

10

15

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,90 - 1,30 (m, 4H), 1,30 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 2,91 (tt, J = 3,7 Hz, 11,0 Hz, 2H), 3,14 (tt, J = 3,6 Hz, 10,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 6,66 - 6,76 (m, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 6H), 7,80 (s, 1H)

20

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 335 (M⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,48 - 1,78 (m, 8H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 6,70 - 6,77 (m, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 6H), 7,79 (s, 1H)

25

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 335 (M⁺+1)

Ejemplo 245: N1-(4-Fluorobencil)-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y 4-fluorobencilamina (70 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (20 mg) y un compuesto de la forma sin (12 mg).

30

35

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,01 - 1,30 (m, 4H), 1,92 - 2,04 (m, 2H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 2,49 (tt, J = 3,6 Hz, 10,7 Hz, 1H), 3,19 (tt, J = 3,7 Hz, 10,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 6,68 - 6,76 (m, 2H), 6,94 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,28 (m, 3H), 7,81 (s, 1H)

40

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 339 (M⁺⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,71 (m, 4H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 2,62 - 2,70 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 6,70 - 6,77 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,28 (m, 3H), 7,81 (s, 1H)

45

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 339 (M⁺+1)

Ejemplo 246: N1-(2-Fluoroetil)-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y clorhidrato de 2-fluoroetilamina (50 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (12 mg) y un compuesto de la forma sin (12 mg).

50

55

60

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,00 - 1,40 (m, 4H), 1,91 - 2,00 (m, 2H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 2,49 (tt, J = 7,4 Hz, 10,7 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,19 (tt, J = 3,7 Hz, 10,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,77 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H)

65

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 277 (M⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,45 - 1,56 (m, 2H) , 1,58 - 1,70 (m, 4H), 1.70 - 1,82 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,84 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,45 - 3,53 (m, 1H), 4,44 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,68 - 6,75 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 277 (M⁺+1)

5

Ejemplo 247: N1-Ciclopropil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y ciclopropilamina (30 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (5 mg) y un compuesto de la forma sin (11 mg).

10

15

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): -0,13 - -0,07 (m, 2H), - 0,03 - 0,02 (m, 2H), 0,65 - 0,85 (m, 4H) , 1,60 - 1,75 (m, 5H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 6,28 - 6,33 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H)

20

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 271 (M⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): -0,13 - -0,07 (m, 2H), - 0,04 - 0,02 (m, 2H), 1.02 - 1,16 (m, 2H), 1,18 - 1,38 (m, 6H) , 1,64 (tt, J = 3,7 Hz, 6,6 Hz, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 3,04 - 3,10 (m, 1H), 6,28 - 6,35 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H)

25

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 271 (M⁺+1)

Ejemplo 248: N1-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y acetato amónico (100 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo], para un compuesto de la forma anti (10 mg) y un compuesto de la forma sin (12 mg).

30

35

(Forma anti)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 231 (M⁺+1)

(Forma sin)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 231 (M⁺+1)

40

Ejemplo 249: N1-Ciclohexilmetil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y ciclohexanometilamina (57 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (29 mg) y un compuesto de la forma sin (35 mg).

45

50

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,78 - 0,92 (m, 2H), 1,06 - 1,28 (m, 7H), 1,30 - 1,45 (m, 1H), 1,55 - 1,80 (m, 5H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 2,38 - 2,51 (m, 3H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H)

55

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 327 (M⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,76 - 0,90 (m, 2H), 1,05 - 1,25 (m, 4H), 1,35 - 1,45 (m, 1H), 1,45 - 1,82 (m, 12H), 2,41 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,56 (tt, J = 3,9 Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 6,67 - 6,75 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H)

60

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 327 (M⁺+1)

Ejemplo 250: N1-Ciclopropilmetil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y ciclopropilmetilamina (54 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la tempera-

65

tura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió, a continuación, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que

5 contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (13 mg) y un compuesto de la forma sin (7 mg).

(Forma anti)

10 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 285 ($M^+ + 1$)

(Forma sin)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): -0,09 - 0,04 (m, 2H), 0,30 - 0,40 (m, 2H), 0,82 - 0,88 (m, 2H), 1,42 - 1,80 (m, 8H), 2,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,55 - 2,63 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 6,62 - 6,68 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 285 ($M^+ + 1$)

15

Ejemplo 251: N1-Ciclohexil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y ciclohexilamina (50 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los

20 respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (22 mg) y un compuesto de la forma sin (23 mg).

(Forma anti)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,01 - 1,38 (m, 10H), 1,61 - 1,74 (m, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 2,04 (m, 2H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 2,55 - 2,75 (m, 2H), 3,12 - 3,25 (m, 1H), 6,66 - 6,77 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H)

30 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 313 ($M^+ + 1$)

(Forma sin)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,02 - 1,25 (m, 4H), 1,35 - 1,58 (m, 4H), 1,58 - 1,75 (m, 2H), 1,77 - 2,10 (m, 8H), 2,85 - 2,98 (m, 1H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H)

35 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 313 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 256: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-[1-(1H-3-indolil)etil]-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y triptamina (80 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los

45 respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (26 mg) y un compuesto de la forma sin (24 mg).

(Forma anti)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,02 - 1,25 (m, 4H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 2,05 - 2,17 (m, 2H), 2,44 (tt, $J = 3,9$ Hz, 10,8 Hz, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 4H), 3,16 (tt, $J = 3,6$ Hz, 10,8 Hz, 1H), 6,67 - 6,73 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)

50 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 374 ($M^+ + 1$)

(Forma sin)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,53 - 1,76 (m, 9H), 2,59 (tt, $J = 3,9$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 2,93 (s, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 1H), 6,65 - 6,73 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

55 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 374 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 257: N1-[2-(1H-5-Imidazolil)etil]-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y clorhidrato de histamina (92 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, des-

65

pués, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (1 mg) y un compuesto de la forma sin (2 mg).

(Forma anti)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 374 ($M^+ + 1$)

(Forma sin)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 374 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 258: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-[2-(3-tienil)-etil]-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y 2-tiofenetilamina (64 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (30 mg) y un compuesto de la forma sin (23 mg).

(Forma anti)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,05 - 1,28 (m, 4H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 2,46 (tt, J = 3,6 Hz, 10,5 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,16 (tt, J = 3,7 Hz, 10,7 Hz, 1H), 6,67 - 6,75 (m, 2H), 6,77 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 3,4 Hz, 5,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 ($M^+ + 1$)

(Forma sin)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,42 - 1,54 (m, 2H), 1,58 - 1,78 (m, 6H), 2,64 (tt, J = 3,9 Hz, 8,0 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), (s, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 1H), 6,67 - 6,74 (m, 2H), 6,75 - 6,78 (m, 1H), 6,83 - 6,88 (m, 1H), 7,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 341 (M^{++1})

Ejemplo 259: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-feniletil-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y 2-fenetilamina (61 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (30 mg) y un compuesto de la forma sin (24 mg).

(Forma anti)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,02 - 1,25 (m, 4H), 1,88 - 1,96 (m, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 2,45 (tt, J = 3,7 Hz, 10,5 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (tt, J = 3,7 Hz, 10,5 Hz, 1H), 6,67 - 6,75 (m, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 3H), 7,17 - 7,25 (m, 3H), 7,81 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 335 (M^{++1})

(Forma sin)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,50 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,88 (m, 6H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 2,97 (s, 4H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 6,65 - 6,70 (m, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 6H), 7,74 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 335 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 260: N1-(5-Isoquinolil)-N4-propil-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(5-isoquinolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 4) (60 mg) y propilamina (30 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió, a continuación, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (18 mg) y un compuesto de la forma sin (22 mg).

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,18 - 1,33 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,94 - 2,06 (m, 2H), 2,14 - 2,26 (m, 2H), 2,44 - 2,58 (m, 1H), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,31 - 3,44 (m, 1H), 4,06 - 4,20 (m, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 284 (M⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 4H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,68 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 4,33 - 4,45 (m, 1H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 284 (M⁺+1)

Ejemplo 261: N1-(2-Fluoroetil)-N4-(5-isoquinolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(5-isoquinolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 4) (60 mg) y clorhidrato de 2-fluoroetilamina (50 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió, a continuación, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (18 mg) y un compuesto de la forma sin (12 mg).

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,18 - 1,34 (m, 4H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,16 - 2,30 (m, 2H), 2,45 - 2,60 (m, 1H), 2,86 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 4,07 - 4,21 (m, 1H), 4,44 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 288 (M⁺⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1,50 - 1,62 (m, 2H), 1,63 - 1,78 (m, 4H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 2,69 (tt, J = 3,9 Hz, 7,8 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 1H), 4,44 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46(d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 284 (M⁺+1)

Ejemplo 262: N1-Ciclopropil-N4-(5-isoquinolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(5-isoquinolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 4) (60 mg) y ciclopropilamina (30 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió, a continuación, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (11 mg) y un compuesto de la forma sin (12 mg).

(Forma anti)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): -0,16 - -0,09 (m, 2H), -0,04 - 0,20 (m, 2H), 0,75 - 0,93 (m, 4H), 1,58 - 1,72 (m, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 2,16 - 2,27 (m, 1H), 2,87 - 3,03 (m, 1H), 3,60 - 3,85 (m, 1H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 282 (M⁺+1)

(Forma sin)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): -0,04 - 0,02 (m, 2H), 0,07 - 0,13 (m, 2H), 0,90 - 1,58 (m, 8H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 2,48 (tt, J = 3,9 Hz, 7,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,40 (m, 1H), 3,95 - 4,13 (m, 1H), 6,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,08(d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 282 (M⁺+1)

Ejemplo 263: N1-(5-Isoquinolil)-N4-feniletíl-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(5-isoquinolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 4) (60 mg) y 2-feniletílamina (61 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura

ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo]. Se añadió, a continuación, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), a las fracciones que

5 contenían los respectivos compuestos, seguido de la extracción con cloroformo / propanol (3/1). Las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, mediante la acción de la presión reducida, para proporcionar un compuesto de la forma anti (24 mg) y un compuesto de la forma sin (11 mg).

(Forma anti)

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,15 - 1,30 (m, 4H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 2,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,29 - 3,42 (m, 1H), 4,05 - 4,18 (m, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 6H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 346 (M⁺+1)

(Forma sin)

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 - 1,58 (m, 2H), 1,64 - 1,74 (m, 4H), 1,76 - 1,86 (m, 2H), 2,65 (tt, J = 3,7 Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,76 (tt, J = 6,8 Hz, 7,3 Hz, 2H), 2,86 (tt, J = 6,8 Hz, 7,1 Hz, 2H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 4,28 - 4,42 (m, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,26 (m, 6H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 346 (M⁺+1)

20

Ejemplo 264: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-isopropil-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y 2-tiofenetilamina (64 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo], para proporcionar un compuesto de la forma anti (21 mg) y un compuesto de la forma sin (14 mg).

25

(Forma anti)

30 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 273 (M⁺+1)

(Forma sin)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 273 (M⁺+1)

Ejemplo 265: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-isobutil-1,4-ciclohexandiamina

35

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) e isobutilamina (37 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo], para proporcionar un compuesto de la forma anti (8 mg) y un compuesto de la forma sin (6 mg).

40

(Forma anti)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 287 (M⁺+1)

(Forma sin)

45 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 287 (M⁺+1)

Ejemplo 266: N1-Etil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y etilamina (23 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo], para proporcionar un compuesto de la forma anti (10 mg) y un compuesto de la forma sin (10 mg).

50

(Forma anti)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 259 (M⁺+1)

(Forma sin)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 259 (M⁺+1)

Ejemplo 267: N1-(1H-5-Indazolil)-N4-pentil-1,4-ciclohexandiamina

60

Se procedió a disolver 4-(1H-5-indazolilamino)-1-ciclohexanona (intermediario 3) (57 mg) y amilamina (44 mg), en metanol (1 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (105 mg), en porciones, a la solución, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, ácido clorhídrico-metanol y, la mezcla de reacción, se agitó y, después, se con-

65

centró. El residuo, se purificó mediante HPLC [solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,5% / acetonitrilo], para proporcionar un compuesto de la forma anti (10 mg) y un compuesto de la forma sin (10 mg).

(Forma anti)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 301 ($M^+ + 1$)

5 (Forma sin)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 301 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 269: N-(5-Isoquinolil)-N-[1-(4-metilpentil)-3-piperidil]amina

10 Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (1 g) y carbonato potásico (10 ml), en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y, a la solución, se le añadió 1-bromo-4-metilpentano (1,65 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La solución en reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, acetato de etilo y, la mezcla, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica, se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

15 Este intermediario y trietilamina (2,01 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10,2 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,78 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (7,55 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar 1,52 g de un intermediario, como un compuesto crudo.

20 El intermediario (760 mg) y 5-aminoisoquinolina (473 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (3,8 ml) y, la mezcla, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol (3,8 ml) y borohidruro sódico (77,6 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de la reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (17,4 mg, rendimiento productivo 1,36%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,91 (dd, $J = 2,0, 6,6$ Hz, 6H), 1,22 - 1,28 (m, 2H), 1,48 - 1,61 (m, 4H), 1,73 - 1,78 (m, 2H), 2,29 - 2,41 (m, 4H), 2,47 - 2,59 (m, 1H), 2,66 - 2,75 (m, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,5 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H)

30 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 312 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 270: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metilpentil)-3-piperidil]amina

35 El intermediario anterior (760 mg) y 5-aminoindazol (473 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (3,8 ml) y, la mezcla, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol (3,8 ml) y borohidruro sódico (77,6 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con 40 ml de acetato de etilo y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (8,0 mg, rendimiento productivo 0,53%).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,14 - 1,20 (m, 2H), 1,45 - 1,59 (m, 1H), 1,72 - 1,83 (m, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 4H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 2,72 - 2,82 (m, 1H), 3,54 - 3,66 (m, 1H), 6,82 - 6,85 (m, 2H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 7,87 (s, 1H)

45 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 301 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 271: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(4-metilpentil)-4-piperidil]amina

50 Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (768 mmg) y carbonato potásico (1,38 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y, a la solución, se le añadió 1-bromo-4-metilpentano (6,03 mg), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La solución en reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió, a ésta, acetato de etilo y, la mezcla, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica, se concentró, para proporcionar un intermediario.

55 Este intermediario (766 mg), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (3,8 ml). A continuación, se añadió, a la solución, 5-aminoindazol (445 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución en reacción, metanol (3,8 ml) y borohidruro sódico (79 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a conti-

nuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (200 mg, rendimiento productivo 13,3%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,15 - 1,26 (m, 2H), 1,49 - 1,59 (m, 5H), 2,07 - 2,23 (m, 1H), 2,35 - 2,39 (m, 2H), 2,90 - 3,00 (m, 2H), 3,29 - 3,38 (m, 1H), 6,80 - 6,82 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,88 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 301 ($M^+ + 1$), 299 ($M^+ - 1$)

Ejemplo 274: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-isopentil-3-piperidil)amina

- 10 Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (1 g) y carbonato potásico (2,76 g) en acetonitrilo (10 ml) y, a la solución, se le añadió 1-cloro-3-metilbutano (1,07 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

- 15 Este intermediario y trietilamina (1,78 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (7,55 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,45 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (7,55 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.
20

- El intermediario (775 mg) y 5-aminoindazol (482 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (3,8 ml) y, la mezcla, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, una cantidad menor de metanol y borohidruro sódico (85 mg) y, la
25 mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de la reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (105 mg, rendimiento productivo 3,67%).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,89 - 0,91 (m, 6H), 1,35 - 1,41 (m, 3H), 1,54 - 1,76 (m, 6H), 2,32 - 2,37 (m, 3H), 2,45 - 2,50 (m, 1H), 3,55 - 3,63 (m, 1H), 6,82 - 6,97 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,87 - 7,88 (m, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 278 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 275: N-(1-Isopentil-3-piperidil)-N-(5-isoquinolil)amina

- 35 El intermediario anterior (775 mg) y 5-aminoisoquinolina (523 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (3,8 ml) y, la mezcla, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol y borohidruro sódico (85 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con 40 ml de acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la
40 presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (145 mg, rendimiento productivo 4,87%).

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,94 (dd, $J = 4,6, 6,6$ Hz, 6H), 1,39 - 1,45 (m, 2H), 1,51 - 1,73 (m, 6H), 2,36 - 2,70 (m, 5H), 4,21 (m, 1H), 6,94 - 6,98 (m, 1H), 7,25 - 7,27 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 8,44 - 8,50 (m, 1H), 9,13 - 9,18 (m, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 297 ($M^+ + 1$)

50 Ejemplo 276: N-(5-Isoquinolil)-N-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-3-piperidil]amina

- Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (1 g) y carbonato potásico (2,76 g), en acetonitrilo (10 ml), y se añadió, a la solución, bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo (2,25 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La
55 mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

- Este intermediario y trietilamina (1,78 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (7,55 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,45 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A
60 continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (7,55 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

- El intermediario (766 mg), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (2,3 g) y, la mezcla, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la

solución, metanol (2,8 ml) y borohidruro sódico (50 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloro-

5 formo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (172 mg, rendimiento productivo 4,63%).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,52 - 1,80 (m, 6H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,76 - 3,84 (m, 1H), 5,06 - 5,19 (m, 1H), 6,63 - 6,72 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H)
 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 372 ($M^+ + 1$), 370 ($M^+ - 1$)

10 Ejemplo 277: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2-metilbutil)-3-piperidil]amina

Se procedió a disolver 3-hidroxipiperidina (1 g) y carbonato potásico (2,76 g), en acetonitrilo (10 ml) y se añadió, a la solución, 1-cloro-3-metilbutano (1,07 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

15 Este intermediario y trietilamina (1,78 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (7,55 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,45 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (7,55 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

25 Este intermediario (723 mg) y 5-aminoindazol (450 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (3,6 g) y, la mezcla, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución en reacción, una cantidad menor de metanol y borohidruro sódico (80 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (162 mg, rendimiento productivo 5,66%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,86 - 0,92 (m, 6H), 1,04 - 1,17 (m, 1H), 1,37 - 1,65 (m, 7H), 2,01 - 2,71 (m, 1H), 2,12 - 2,19 (m, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 2H), 2,50 - 2,66 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H)
 35 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 287 ($M^+ + 1$), 285 ($M^+ - 1$)

Ejemplo 278: N-(5-Isoquinolil)-N-[1-(2-metilbutil)-3-piperidil]amina

40 Se procedió a disolver 3-hidroxipiperidina (1 g) y carbonato potásico (2,76 g), en acetonitrilo (10 ml) y se añadió, a la solución, 1-cloro-3-metilbutano (1,07 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

45 Este intermediario y trietilamina (1,78 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (7,55 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,45 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (7,55 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

50 Este intermediario (723 mg) y 5-aminoisoquinolina (487 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (3,6 g) y, la mezcla, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución en reacción, una cantidad menor de metanol y borohidruro sódico (80 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (138 mg, rendimiento productivo 4,64%).

55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,91 - 0,98 (m, 6H), 1,14 - 1,26 (m, 8H), 2,06 - 2,25 (m, 2H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 9,14 (s, 1H)
 60 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 298 ($M^+ + 1$), 296 ($M^+ - 1$)

65

Ejemplo 279: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-isopentil-4-piperidil)amina

5 Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (768 mg) y carbonato potásico (1,38 g), en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y se añadió, a la solución, 1-cloro-4-metilbutano (533 mg), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir acetato de etilo a la solución y, la mezcla, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un intermediario.

10 Este intermediario (1,25 g), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (6,25 g). Se añadió 5-aminoindazol (666 mg) a la solución y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución en reacción, metanol (3,8 ml) y borohidruro sódico (95 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (200 mg, rendimiento productivo 16,4%).

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,38 - 1,63 (m, 5H), 2,10 - 2,17 (m, 4H), 2,35 - 2,39 (m, 2H), 2,89 - 2,95 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 6,79 - 6,82 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H)
20 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 287 (M⁺+1), 285 (M⁺-1)

Ejemplo 280: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2-metilbutil)-4-piperidil]amina

25 Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (768 mg) y carbonato potásico (1,38 g), en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y se añadió, a la solución, 1-cloro-2-metilbutano (533 mg), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir acetato de etilo a la solución y, la mezcla, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un intermediario.

30 Este intermediario (1,00 g), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (5 g). Se añadió 5-aminoindazol (666 mg) a la solución y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución en reacción, metanol (3,8 ml) y borohidruro sódico (95 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y, se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (627 mg, rendimiento productivo 43,8%).

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,84 (m, 6H), 1,04 - 1,14 (m, 1H), 1,40 - 1,61 (m, 4H), 2,01 - 2,11 (m, 6H), 2,81 - 2,86 (m, 2H), 3,28 - 3,33 (m, 1H), 6,80 - 6,82 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H)
40 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 287 (M⁺+1), 285 (M⁺-1)

Ejemplo 282: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-3-piperidil]amina

45 Se procedió a disolver 3-hidroxipiperidina (130 mg) y carbonato potásico (659 mg), en acetonitrilo (5 ml) y se añadió, a la solución, bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo (290 mg), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La capa orgánica, se agitó, a la temperatura ambiente y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

50 Este intermediario y trietilamina (275 mg), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1,73 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (379 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación, se concentró, para proporcionar un intermediario.

55 El intermediario (290 mg), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (1,45 g). Se procedió, a continuación a añadir, a la solución, 5-aminoindazol (121 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol y borohidruro sódico (21 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (58 mg, rendimiento productivo 12,5%).

65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,57 - 1,74 (m, 5H), 2,45 (m, 3H), 2,74 - 2,77 (m, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 3H), 6,61 - 6,69 (m, 2H), 6,80 - 6,83 (m, 2H), 7,27 - 7,30 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 361 ($\text{M}^+ + 1$)

5 Ejemplo 283: N-(1H-5-Indazolil)-N-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-4-piperidil]amina

Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (198 mg) y carbonato potásico (659 mg), en acetonitrilo (5 ml) y se añadió, a la solución, bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo (290 mg), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

15 Este intermediario y trietilamina (275 mg), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (1,73 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (3,79 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, para proporcionar un intermediario.

20 El intermediario (292 mg), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (1,45 g). Se procedió, a continuación a añadir, a la solución, 5-aminoindazol (128 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol y borohidruro sódico (23 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (215 mg, rendimiento productivo 46,2%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,43 - 1,62 (m, 2H), 2,07 - 2,11 (m, 2H), 2,24 - 2,30 (m, 2H), 2,91 - 2,94 (m, 2H), 3,21 - 3,29 (m, 1H), 6,65 - 6,72 (m, 2H), 6,77 - 6,81 (m, 2H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)
30 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 361 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 284: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-metil-4-piperidil)amina

35 Se procedió a disolver 1-metil-4-piperidona (300 mg), en tetraisopropóxido de titanio (1,5 g). Se procedió, a continuación a añadir, a la solución, 5-aminoindazol (282 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol y borohidruro sódico (50 mg) y, la solución en reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (202 mg, rendimiento productivo 41,4%).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,47 - 1,57 (m, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,83 - 2,86 (m, 2H), 3,28 - 3,33 (m, 1H), 6,80 - 6,82 (m, 2H), 7,28 - 7,31 (m, 1H) , 7,88 (s, 1H)
45 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 230 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 285: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-propil-3-piperidil)amina

50 Se procedió a disolver 3-hidroxipiperidina (1,00 g) y carbonato potásico (2,76 mg), en acetonitrilo (10 ml) y se añadió, a la solución, 3-bromopropano (1,23 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

55 Este intermediario y trietilamina (1,78 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (7,55 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,45 mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

60 El intermediario y 5-aminoindazol (200 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (1,0 g) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, una cantidad menor de metanol y borohidruro sódico (100 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se

concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (100 mg, rendimiento productivo 3,87%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,51 - 2,07 (m, 4H), 2,07 - 2,21 (m, 4H), 2,36 - 2,40 (m, 2H), 2,96 - 2,99 (m, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 1H), 6,75 - 6,81 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 259 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 286: N-(1H-5-Indazolil)-N-(1-propil-4-piperidil)amina

- 10 Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (153 mg) y carbonato potásico (2,76 g), en N,N-dimetilformamida anhidra, y se añadió, a la solución, 1-bromopropano (1,29 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo a la solución y, la mezcla, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica, se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

15 Este intermediario (1,03 g), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (5,5 g). Se procedió, a continuación a añadir, a la solución, 5-aminoindazol (971 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol y borohidruro sódico (276 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,3 g, rendimiento productivo 50,3%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,48 - 1,59 (m, 4H), 2,10 - 2,18 (m, 4H), 2,33 - 2,37 (m, 2H), 2,92 - 2,95 (m, 2H), 3,30 - 3,36 (m, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 2H), 7,27 - 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 259 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 287: N-[1-(Ciclopropilmetil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

- 30 Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (1,14 g) y carbonato potásico (1,38 g), en acetoni-trilo anhidro, y se añadió, a la solución, (bromometil)ciclopropano (1 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo a la solución y, la mezcla, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica, se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

35 Este intermediario, se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (4,3 g). Se procedió, a continuación a añadir, a la solución, 5-aminoindazol (600 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol y borohidruro sódico (170 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (338 mg, rendimiento productivo 16,9%).

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,11 - 0,13 (m, 2H), 0,49 - 0,57 (m, 2H), 0,86 - 0,93 (m, 1H), 1,50 - 1,59 (m, 2H), 2,11 - 2,22 (m, 4H), 2,29 - 2,31 (m, 2H), 3,04 - 3,07 (m, 2H), 3,29 - 3,35 (m, 1H), 6,79 - 6,82 (m, 2H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,88 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 271 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 288: N-[1-(2-Fluoroetil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

- 50 Se procedió a disolver clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (1,53 g) y carbonato potásico (2,76 g), en acetoni-trilo anhidro. A la solución, se le añadió, 1-bromo-2-fluoroetano (1,27 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo a la solución y, la mezcla, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica, se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

- 60 Este intermediario (257 mg), se disolvió en tetraisopropóxido de titanio (1,2 g). Se procedió, a continuación a añadir, a la solución, 5-aminoindazol (188 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol y borohidruro sódico (33 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante

cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (80 mg, rendimiento productivo 3,05%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,50 - 1,59 (m, 2H), 2,10 - 2,14 (m, 2H), 2,26 - 2,32 (m, 2H), 2,71 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,96 - 2,99 (m, 2H), 3,30 - 3,37 (m, 1H), 4,53 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,79 - 6,82 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 263 (M⁺+1)

Ejemplo 293: N-[1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

10 Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (1 g) y carbonato potásico (2,76 mg), en acetonitrilo (10 ml) y se añadió, a la solución, 2-cloro-4-fluorobencilo (2,23 g), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

15 Este intermediario y trietilamina (1,78 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (7,55 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,45 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

25 El intermediario (317 mg) y 5-aminoindazol (139 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (1,6 g) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución en reacción, una cantidad menor de metanol y borohidruro sódico (100 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (150 mg, rendimiento productivo 4,18%).

30 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,56 - 1,74 (m, 5H), 2,42 - 2,49 (m, 2H), 2,73 - 2,76 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 6,79 - 6,83 (m, 1H), 6,94 (dt, J = 2,7, 8,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 2,7, 8,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,30 (m, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 359 (M⁺+1)

35 Ejemplo 295: N-(1H-5-Indazolil)-N-{1-[(2S)-2-metilbutil]-3-piperidil}amina

40 Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (1 g) y carbonato potásico (2,76 mg), en acetonitrilo (10 ml) y se añadió, a esta solución, una solución (15,1 ml) de (s)-(+)-1-bromo-2-metilbutano (1,51 g) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

45 Este intermediario y trietilamina (1,78 g), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (7,55 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (2,45 g), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario.

50 El intermediario y 5-aminoindazol (393 mg), se disolvieron en tetraisopropóxido de titanio (4,7 g) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, metanol (0,94 ml) y borohidruro sódico (134 mg) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se añadió, a ésta, una cantidad menor de agua, y la mezcla, se filtró, a continuación, bajo la acción de la presión reducida. El filtrado, se concentró, bajo la acción de la presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (253 mg, rendimiento productivo 8,8%).

55 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,89 (dd, J = 7,3, 13,9 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,06 - 1,15 (m, 1H), 1,37 - 1,79 (m, 6H), 2,01 - 2,08 (m, 2H), 2,12 - 2,19 (m, 2H), 2,52 - 2,69 (m, 1H), 3,56 - 3,62 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 6,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H)

60 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 278 (M⁺+1)

Ejemplo 297: N-[1-(4-Fluorobencil)-3-piperidil]-N-(5-isoquinolil)amina

65 Se procedió a disolver 3-hidroxi-piperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en dimetilformamida (10 ml) y se añadió, a la solución, una solución (10 ml) de cloruro de 4-fluorobencilo (312,2 mg) en acetonitrilo, mediante

procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

- 5 Este intermediario A y trietilamina (0,55 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo
10 la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario B.

A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoisoquinolina (210,5 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente,
15 durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar
20 el compuesto del epígrafe (166 mg).

- ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,85 - 2,00 (1H, m), 2,00 - 2,10 (1H, m), 2,97 (2H, q, J = 11,7 Hz), 3,39 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,65 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,15 - 4,30 (1H, m), 4,25 - 4,42 (2H, m), 7,02 - 7,17 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 - 7,65 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,37 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,49 (1H, s)
25 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 335 (M⁺+1)

Ejemplo 298: N-(1H-5-Indazolil)-N-{1-[4-(trifluorometil)bencil]-3-piperidil}amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en dimetilformamida (10 ml) y se añadió una solución (10 ml) de cloruro de 4-trifluorometilbencilo (421,4 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.
30

Este intermediario A y trietilamina (0,55 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo
40 la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario B.

A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (210,5 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente,
45 durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar
50 el compuesto del epígrafe (154 mg).

- ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1,75 - 2,00 (2H, m), 2,00 - 2,23 (2H, m), 3,00 - 3,20 (1H, m), 3,20 - 3,45 (2H, m), 3,50 - 3,60 (1H, m), 4,09 (1H, s), 4,47 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (3H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 - 7,75 (1H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,19 (1H, s)
55 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 374 (M⁺+1)

Ejemplo 299: N-(5-Isoquinolil)-N-{1-[4-(trifluorometil)bencil]-3-piperidil}amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en dimetilformamida (10 ml) y se añadió una solución (10 ml) de cloruro de 4-trifluorometilbencilo (421,4 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.
60

Este intermediario A y trietilamina (0,55 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura
65

ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario B.

5 A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoisquinolina (210,5 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (163 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 2H), 2,23 - 2,40 (m, 3H), 2,61 - 2,80 (m, 1H), 3,33 - 3,47 (m, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 385 ($\text{M}^+ + 1$)

20 Ejemplo 300: N-[1-(3,4-Difluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en dimetilformamida (10 ml) y se añadió una solución (1 ml) de bromuro de 3,4-difluorobencilo (448,4 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

30 Este intermediario A y trietilamina (0,55 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar el intermediario B.

35 A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (210,5 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo, a continuación, con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (181 mg).

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,30 - 1,40 (1H, m), 1,59 - 1,69 (1H, m), 1,74 - 1,80 (1H, m), 1,91 - 1,94 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,18 (1H, t, J = 7,0 Hz), 2,63 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,30 - 3,32 (1H, m), 3,48 (1H, q, J = 8,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,07 - 7,10 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,1, 10,2 Hz), 7,26 (1H, ddd, J = 2,0, 8,1, 11,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,0 Hz)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 342 ($\text{M}^+ + 1$)

50 Ejemplo 301: N-[1-(3,4-Difluorobencil)-3-piperidil]-N-(5-isoquinolil)amina

Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en dimetilformamida (10 ml) y se añadió una solución (10 ml) de cloruro de 3,4-trifluorobencilo (448,4 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

60 Este intermediario A y trietilamina (0,55 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario B.

5 A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoisoquinolina (210,5 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (156 mg).

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 2H), 2,23 - 2,40 (m, 3H), 2,61 - 2,80 (m, 1H), 3,33 - 3,47 (m, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 353 (M⁺+1)

15 Ejemplo 302: N-{1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-3-piperidil}-N-(1H-5-indazolil)amina

20 Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en dimetilformamida (10 ml) y se añadió una solución (10 ml) de cloruro de 4-fluoro-3-trifluorometilbencilo (555,6 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

25 Este intermediario A y trietilamina (0,55 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar el intermediario B.

30 A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (210,5 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (161 mg).

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1,80 - 1,90 (1H, m), 1,90 - 2,05 (1H, m), 2,05 - 2,11 (2H, m), 3,00 - 3,10 (1H, m), 3,10 - 3,35 (1H, m), 3,35 - 3,50 (1H, m), 3,60 - 3,70 (1H, m), 4,10 - 4,20 (1H, m), 4,51 (2H, q, J = 13,2 Hz), 7,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,93 - 7,98 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,33 (1H, d, J = 0,7 Hz)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 392 (M⁺+1)

45 Ejemplo 303: N-[1-(3,4-Diclorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

50 Se procedió a disolver 3-hidroxiopiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en dimetilformamida (1 ml) y se añadió, a esta solución, una solución (1 ml) de cloruro de 3,4-diclorobencilo (423,4 mg) en acetonitrilo, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

55 Este intermediario A y trietilamina (0,55 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario B.

60 A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (210,5 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre

sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (133 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,70 - 2,20 (4H, m), 3,00 - 3,20 (1H, m), 3,40 - 3,55 (1H, m), 3,40 - 3,55 (1H, m), 3,65 (1H, bs), 4,15 (1H, bs), 4,43 (2H, q, J = 10,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,27 Hz), 7,57 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 0,7 Hz)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 375 (M⁺+1)

Ejemplo 304: N-[1-(4-Clorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a añadir cloruro de 4-clorobencilo (318 mg), mediante procedimiento de goteo, a una solución (10 ml) de 3-hidroxipiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en acetonitrilo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, ésta se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar un intermediario B.

A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (236,9 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, seguido de una disolución en metanol. A continuación, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (171 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,30 - 1,45 (1H, m), 1,59 - 1,70 (1H, m), 1,75 - 1,83 (1H, m), 1,94 - 1,97 (1H, m), 2,00 - 2,10 (1H, m), 2,24 (1H, t, J = 9,3 Hz), 2,71 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,48 - 3,52 (1H, m), 3,56 (2H, q, J = 9,3 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,0, 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,0 Hz)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 340 (M⁺+1)

Ejemplo 312: N-[1-(2,6-Diclorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a añadir cloruro de 2,6-diclorobencilo (425,1 mg), mediante procedimiento de goteo, a una solución (10 ml) de 3-hidroxipiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en acetonitrilo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, ésta, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar el intermediario B.

A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (236,9 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (254,5 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,85 - 2,00 (1H, m), 2,10 - 2,18 (2H, m), 3,35 (1H, dt, J = 2,9, 12,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 11,2 Hz), 3,59 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,68 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,00 - 4,10 (1H, m), 4,69 (2H, s), 7,36 (1H, dd, J = 1,2, 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 0,7 Hz)

Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 375 (M⁺+1)

Ejemplo 313: N-[1-(2,5-Diclorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a añadir cloruro de 2,5-diclorobencilo (521,8 mg), mediante procedimiento de goteo, a una solución (10 ml) de 3-hidroxipiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en acetonitrilo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, ésta, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar el intermediario B.

A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (236,9 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (243, 8 mg).
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 375 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 314: N-[1-(2,4-Diclorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a añadir bromuro de 2,4-diclorobencilo (521,8 mg), mediante procedimiento de goteo, a una solución (10 ml) de 3-hidroxipiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en acetonitrilo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, ésta, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar el intermediario B.

A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (236,9 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, después, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (192,5 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 1,70 - 1,80 (1H, m), 1,80 - 1,90 (1H, m), 2,00 - 2,20 (2H, m), 3,10 - 3,50 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,00 - 4,10 (1H, m), 4,51 (2H, s), 7,35 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 4,9, 9,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,21 (1H, s)
Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 375 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 315: N-[1-(2,6-Difluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina

Se procedió a añadir cloruro de 2,6-diclorobencilo (353,5 mg), mediante procedimiento de goteo, a una solución (10 ml) de 3-hidroxipiperidina (200 mg) y carbonato potásico (327,8 mg), en acetonitrilo, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y, a continuación, ésta, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar el intermediario A.

Este intermediario A y trietilamina (0,50 ml), se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y, a la solución, se le añadió un complejo de trióxido de azufre – trimetilamina (550,3 mg) mg), bajo atmósfera de argón, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se procedió a añadir, a ésta, una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (10 ml)

y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción de la presión reducida, para proporcionar el intermediario B.

- 5 A este intermediario B, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (236,9 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (237,5 mg).
- 10 ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1,45 - 1,52 (1H, m), 1,80 - 1,90 (1H, m), 1,95 - 2,05 (2H, m), 2,80 - 3,00 (1H, m), 3,00 - 3,05 (1H, m), 3,38 - 3,40 (1H, m), 3,50 - 3,55 (1H, m), 3,70 - 3,75 (1H, m), 4,40 (2H, s), 6,96 (1H, dd, J = 2,0, 7,3 Hz), 6,97 (1H, s), 7,07 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 1,0, 9,8 Hz), 7,48 - 7,55 (1H, m), 7,89 (1H, s)
- 15 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 342 (M⁺+1)

Ejemplo 317: N-(1-Butil-3-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)-amina

- 20 Se procedió a disolver bromuro de n-butilo (0,23 ml), 4-piperidona monohidratada (300 mg) y carbonato potásico (539,8 mg), en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.
- 25 A este intermediario, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoindazol (208,0 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (99,6 mg).
- 30 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,85 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,43 (4H, t, J = 8,1 Hz), 2,03 (2H, d, J = 9,3 Hz), 2,08 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,29 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,15 - 3,30 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,74 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,81 (1H, s)
- 35 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 272 (M⁺+1)

Ejemplo 318: N-(5-Isoquinolil)-N-(1-propil-4-piperidil)-amina

- 40 Se procedió a disolver bromuro de n-butilo (0,2 ml), 4-piperidona monohidratada (300 mg) y carbonato potásico (539,8 mg), en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.
- 45 A este intermediario, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoisoquinolina (208,0 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (101,3 mg).
- 50 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,85 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (2H, q, J = 7,6 Hz), 1,57 (2H, dq, J = 4,2, 10,7 Hz), 1,92 (1H, s), 2,05 - 2,18 (4H, m), 2,28 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,87 (2H, d, J = 12,2 Hz), 3,38 - 3,50 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,07 (1H, s)
- 55 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 269 (M⁺+1)

Ejemplo 319: N-(1-Isobutil-4-piperidil)-N-(5-isoquinolil)amina

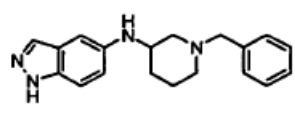
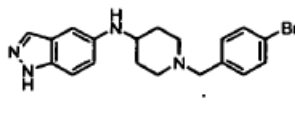
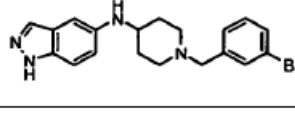
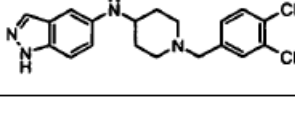
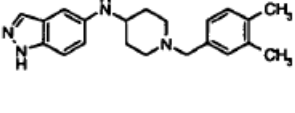
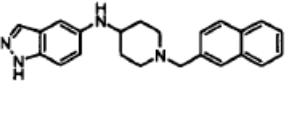
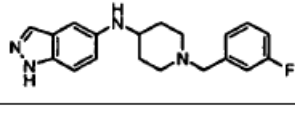
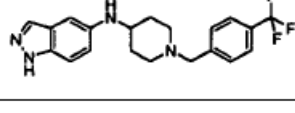
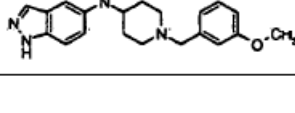
60 Se procedió a disolver 1-bromo-2-metilpropano (0,23 mg), 4-piperidona monohidratada (300 mg) y carbonato potásico (539,8 mg), en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un

transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.

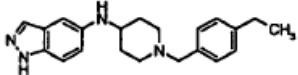
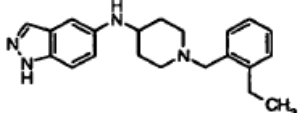
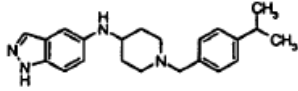
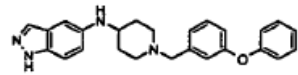
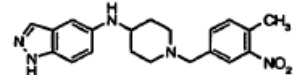
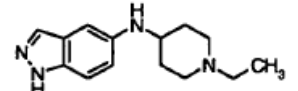
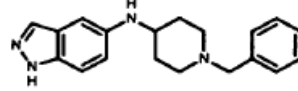
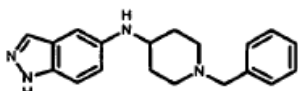
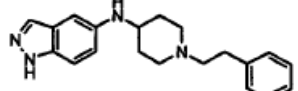
- 5 A este intermediario, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoisoquinolina (208,0 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (150,3 mg).
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,56 (2H, dq, J = 3,2, 10,5 Hz), 1,68 - 1,77 (1H, m), 2,06 (4H, d, J = 7,3 Hz), 2,09 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,79 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,38 - 3,45 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,07 (1H, s)
- 15 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 283 (M⁺+1)

Ejemplo 321: N-[1-(Ciclopropilmetil)-4-piperidil]-N-(5-isoquinolil)amina

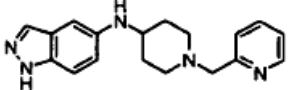
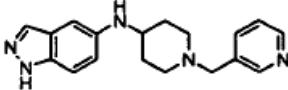
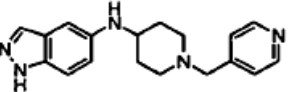
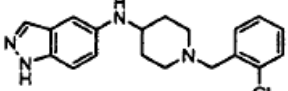
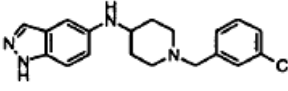
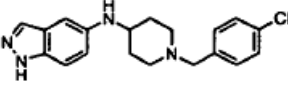
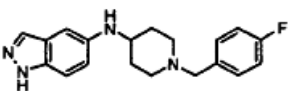
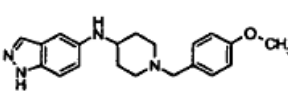
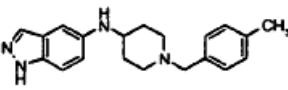
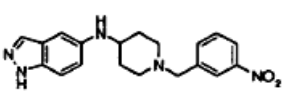
- 20 Se procedió a disolver (bromometil)ciclopropano (0,21 ml), 4-piperidona monohidratada (300 mg) y carbonato potásico (539,8 mg), en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un intermediario.
- 25 A este intermediario, se le añadió isopropóxido de titanio y 5-aminoisoquinolina (208,0 mg) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción, se disolvió en metanol. Después, se procedió a añadir, a la solución, borohidruro sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado, se concentró. Se añadió agua al concentrado y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó, sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, a continuación, mediante destilación, bajo la acción de la presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [cloroformo/metanol], para proporcionar el compuesto del epígrafe (183,5 mg).
- 30 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,01 (2H, q, J = 5,1 Hz), 0,41 (1H, q, J = 2,4 Hz), 0,41 (1H, dd, J = 1,2, 8,1 Hz), 0,72 - 0,82 (1H, m), 1,59 (2H, dq, J = 3,7, 10,2 Hz), 2,06 (2H, dd, J = 2,4, 10,9 Hz), 2,16 (2H, d, J = 11,5 Hz), 2,21 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,97 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,35 - 3,41 (1H, m), 4,13 (1H, bs), 6,60 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,11 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,31 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,99 (1H, s)
- 35 Espectro de masas (ESI-MS, m/z): 281 (M⁺+1)

21		0.02
22		
23		0.124
114		0.329
115		0.372
116		0.136
117		0.317
118		0.275
119		0.383

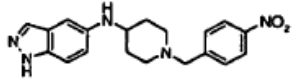
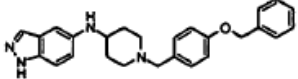
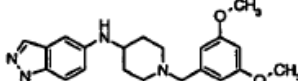
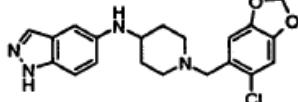
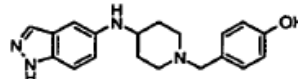
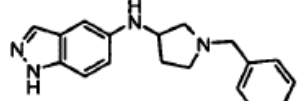
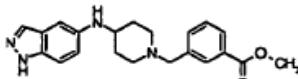
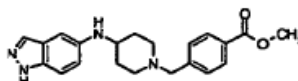
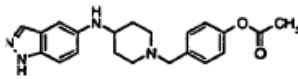
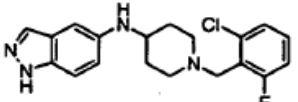
(Continuación tabla)

Nº de Ejem.	Fórmula estructural	IC50 (µM)
120		0.241
121		0.513
122		0.309
123		0.22
124		0.238
125		0.747
126	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	0.239
127	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	0.951
130		0.457

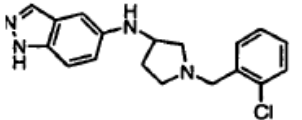
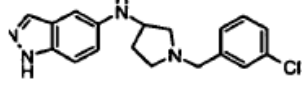
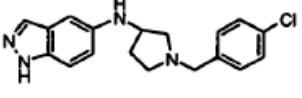
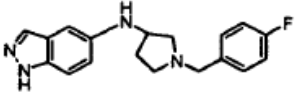
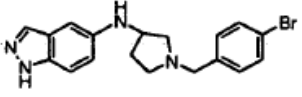
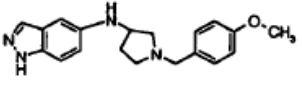
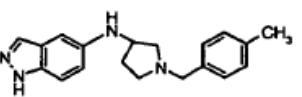
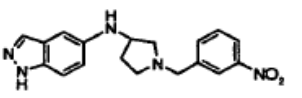
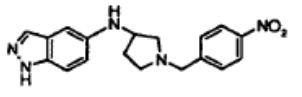
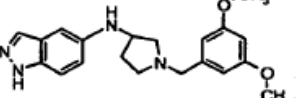
(Continuación tabla)

Nº de Ejem.	Fórmula estructural	IC50 (µM)
131		
132		0.603
133		0.68
134		0.436
135		0.285
136		
137		0.478
138		0.355
139		0.25
140		0.465

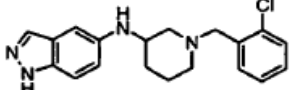
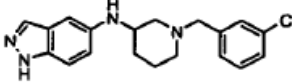
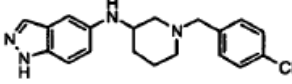
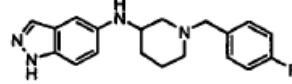
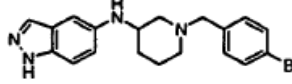
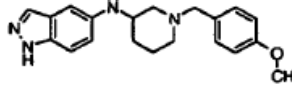
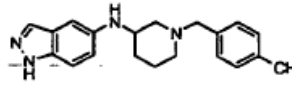
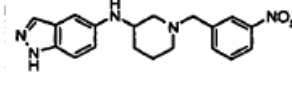
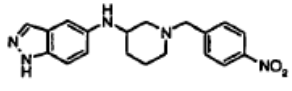
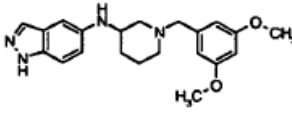
(Continuación tabla)

Nº de Ejem.	Fórmula estructural	IC50 (µM)
141		0.661
142		0.655
143		0.399
144		0.453
145		0.29
146		0.032
147		0.462
148		0.166
149		0.204
150		0.821

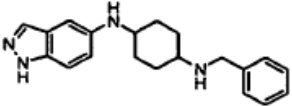
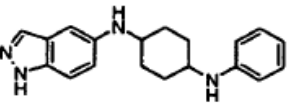
(Continuación tabla)

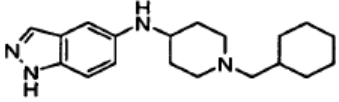
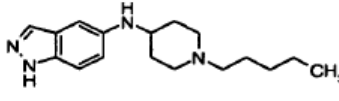
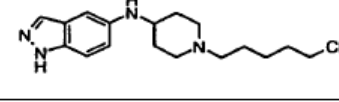
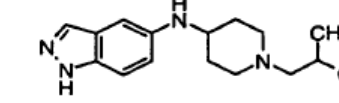
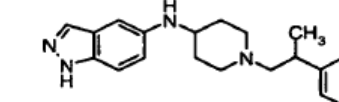
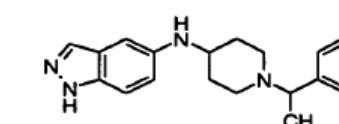
Nº de Ejem.	Fórmula estructural	IC50 (µM)
151		0.045
152		0.02
153		0.024
154		0.084
155		0.024
156		0.002
157		0.022
158		0.005
159		0.012
160		0.001

(Continuación tabla)

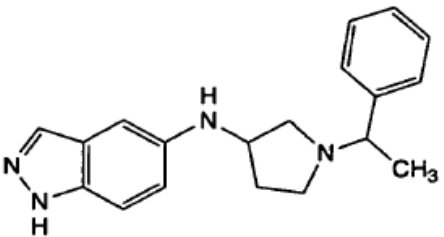
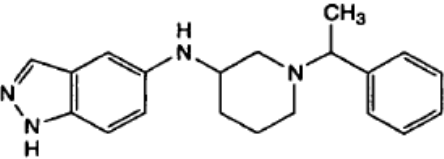
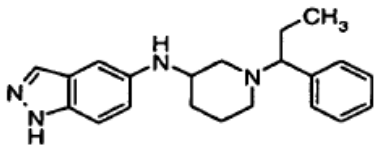
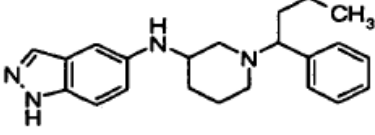
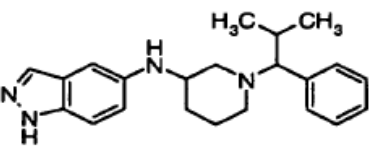
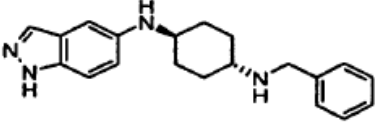
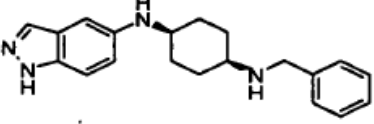
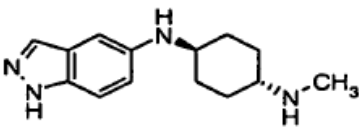
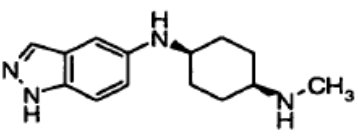
Nº de Ejem.	Fórmula estructural	IC50 (µM)
161		0.013
162		0.019
163		0.011
164		0.016
165		0.011
166		0.016
167		0.009
168		0.003
169		0.087
170		0.08

(Continuación tabla)

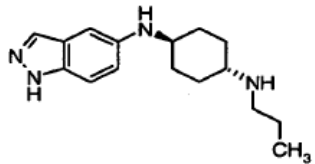
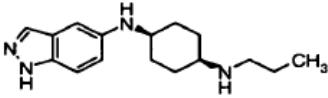
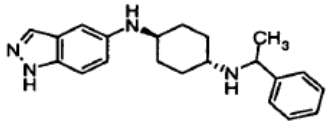
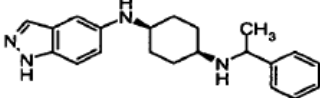
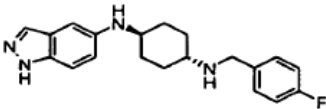
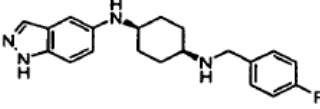
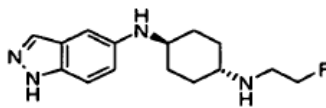
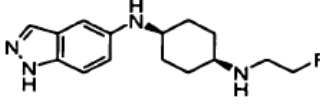
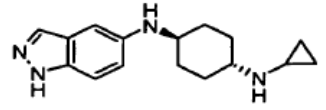
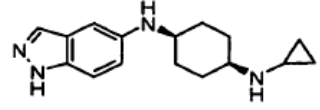
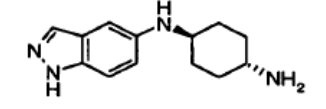
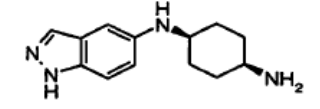
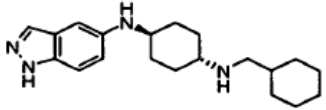
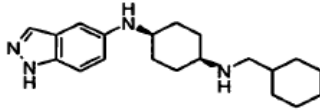
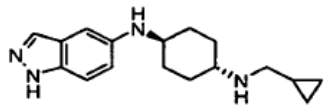
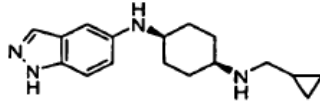
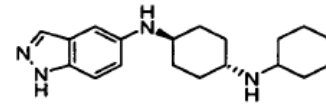
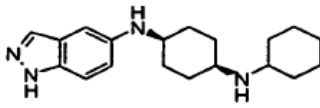
Nº de Ejem.	Fórmula estructural	IC50 (µM)
171		0.09
172		0.265

183			
184			
185			
186			
187			
218			

(Continuación tabla)

219		 <p>HCl</p>		
220		 <p>HCl</p>		
236				
237				
240				
241	anti		sin	
242	anti		sin	

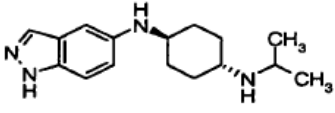
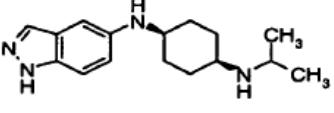
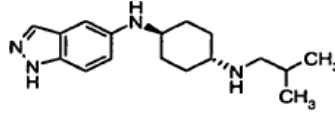
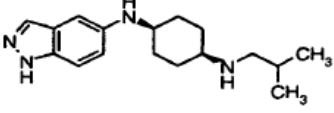
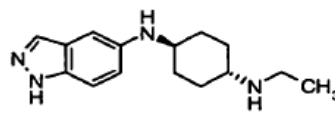
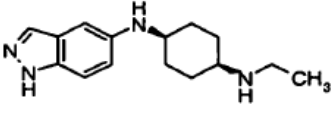
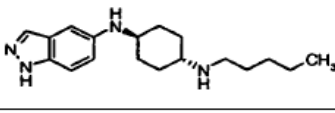
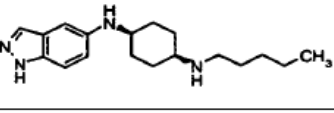
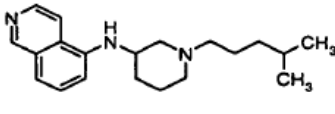
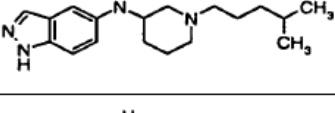
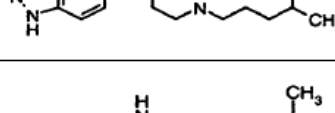
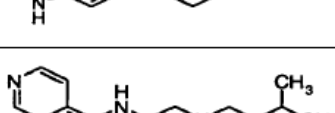
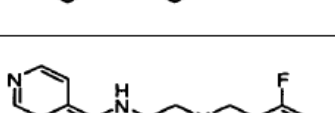
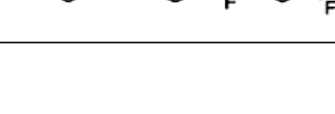
(Continuación tabla)

243	anti		sin	
244	anti		sin	
245	anti		sin	
246	anti		sin	
247	anti		sin	
248	anti		sin	
249	anti		sin	
250	anti		sin	
251	anti		sin	

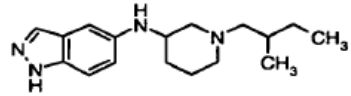
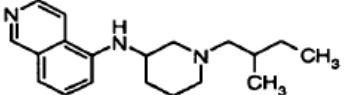
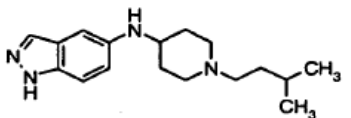
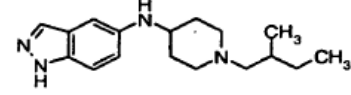
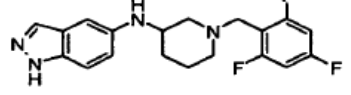
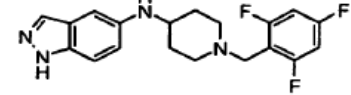
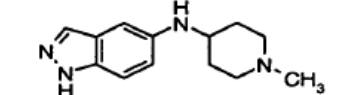
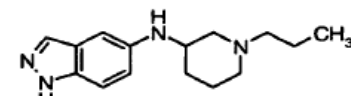
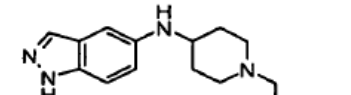
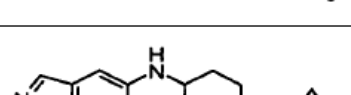
(Continuación tabla)

256	anti		sin	
257	anti		sin	
258	anti		sin	
259	anti		sin	
260	anti		sin	
261	anti		sin	
262	anti		sin	
263	anti		sin	

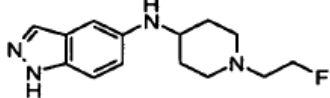
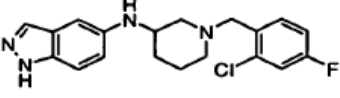
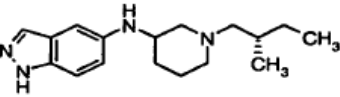
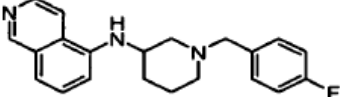
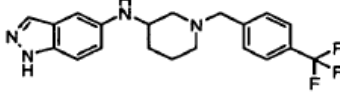
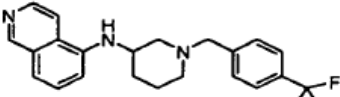
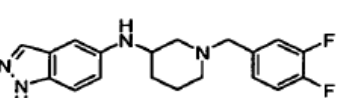
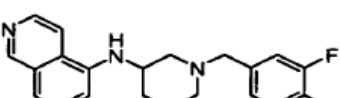
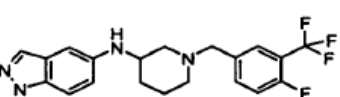
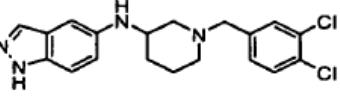
(Continuación tabla)

264	anti		sin	
265	anti		sin	
266	anti		sin	
267	anti			
269				
270				
271				
274				
275				
276				

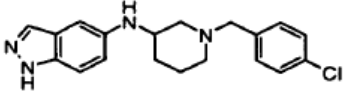
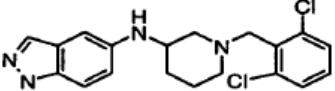
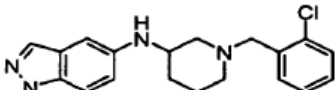
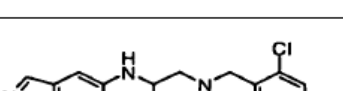
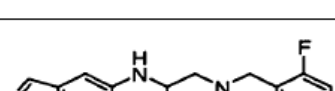
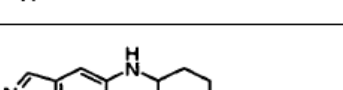
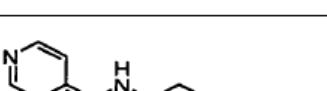
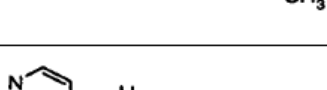
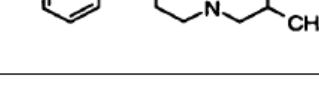
(Continuación tabla)

277			
278			
279			
280			
282			
283			
284			
285			
286			
287			

(Continuación tabla)

288			
293			
295			
297			
298			
299			
300			
301			
302			
303			

(Continuación tabla)

304			
312			
313			
314			
315			
317			
318			
319			
321			

Ejemplo 1 de test de ensayo farmacológico: actividad inhibitoria de quinasa Rho

Se procedió a preparar un gen recombinante de quinasa Rho, en concordancia con las revelaciones de la patente japonesa abierta nº 113187/1998, a saber, mediante la infección de células de insectos con buculovirus, en la cual se había incorporado una proteína fusionada de codificación de cDNA, compuesta por una región de catalizador de quinasa Rho y glutatión S-transferasa, y permitiendo que, la células de insectos, produjeran el gen recombinante quinasa Rho. Se procedió a fosforilar un sustrato (sustrato de quinasa S6 ribosómica, S6- 231 – 239), mediante la adición, al sustrato, de quinasa Rho, conjuntamente con ATP ($\gamma^{32}\text{P-ATP}$), del cual se había marcado el fósforo, en la posición γ , con un radioisótopo.

A continuación, el sustrato, se absorbió en un filtro de papel. Se retiró el ATP, mediante lavado con una solución de ácido fosfórico y, a continuación, se procedió a medir la cantidad de sustrato fosforilado, con un contador de centelleo, de líquido.

Se procedió a medir la actividad enzimática del compuesto de ensayo, mediante la adición de la muestra de ensayo, antes de la reacción enzimática, determinando el porcentaje de inhibición de fosforilación, y determinando, como IC_{50} , la concentración del compuesto de ensayo necesario para inhibir la fosforilación en un 50%.

Los resultados obtenidos, se muestran en la tabla que se ha proporcionado y descrito anteriormente, arriba.

Ejemplo 2 de test de ensayo farmacológico: actividad inhibitoria de migración de leucocitos

Se procedió a suspender un linfoma de histiocito (U937/CCR2) derivado de humanos, en el cual se había expresado, altamente, CCR2 derivado de ratones, en medio RPMI 1640 que contenía 0,1% BSA, al cual se le había añadido un compuesto de ensayo ($5 \times 10^6/\text{ml}$) y, la suspensión, se incubó, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. Se procedió a añadir, a un placa de 24 hoyos, una solución química (500 μl) (medio RPMI 1640 que contenía 0,1% BSA, DMSO 1%), al cual se le había añadido un ligando MCP-1 (1 μM) y el compuesto de ensayo. Se colocó CHEMOTAXICEL en ésta, y se añadieron 200 μl de suspensión de células, a la capa superior, seguido de migración, bajo dióxido de carbono al 5%, a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de una hora. Se procedió a contar el número de células el cual había migrado hacia cámara inferior, con un analizador del tamaño de partícula (CDA-500, SYSMEX CORPORATION), y se calculó la inhibición de migración en porcentaje, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Inhibición de la migración (\%)} = 1 \left\{ 1 - \frac{\text{número de células migradas en presencia del compuesto de ensayo}}{\text{número de células migradas en ausencia del compuesto de ensayo}} \right\} \times 100$$

Los resultados obtenidos, se muestran en la tabla que se facilita a continuación.

Compuesto de ensayo (nº de ejemplo)	Inhibición de la migración (%) \pm SEM
21-HCl (3 μM)	83,5 \pm 3,3
21-HCl (30 μM)	99,1 \pm 0,4
22 (3 μM)	34,8 \pm 12,4
22 (30 μM)	92,9 \pm 1,3
126 (30 μM)	49,1 \pm 4,6
126-HCl (3 μM)	9,9 \pm 14,2
126-HCl (30 μM)	41,6 \pm 4,8
146 (3 μM)	45,6 \pm 9,5
146 (30 μM)	93,9 \pm 1,7
146-HCl (3 μM)	74,5 \pm 1,7
146-HCl (30 μM)	97,9 \pm 1,0
298 (0,3 μM)	15,7 \pm 9,9
300 (0,3 μM)	81,9 \pm 11,9
246 (0,3 μM)	41,9 \pm 15,4
243 (3 μM)	82,8 \pm 7,1
259 (sin) (3 μM)	5,3 \pm 8,5
293 (3 μM)	93,5 \pm 9,9
282 (1 μM)	29,9 \pm 4,1
260 (anti) (1- μM)	77,4 \pm 14,4
262 (anti) (1 μM)	82,5 \pm 6,69
262 (anti) (0,3 μM)	24,4 \pm 8,1
260 (sin) (1 μM)	56,5 \pm 14,9
261 (sin) (1 μM)	59,4 \pm 10,4
261 (sin) (0,3 μM)	4,2 \pm 3,9

Ejemplo 3 de test de ensayo farmacológico: Mejora de la actividad albuminuria para un modelo de nefritis anti-MBG, utilizando ratas S.D.

- Se procedió a administrar, a ratas macho S.D. de 8 semanas de edad, por vía caudointravenosa, anticuerpos anti-MBG, producidos mediante la inmunización de conejos domésticos, con una fracción de MBG derivada de la rata, para inducir la nefritis. Inmediatamente después de la administración del anticuerpo, y seis horas después de la administración del anticuerpo, se procedió a administrar, oralmente, el compuesto del ejemplo 300, a razón de 30 mg/kg. Se recogió la orina, en un período de tiempo comprendido entre inmediatamente después de la administración del anticuerpo, y 24 horas después de la administración del anticuerpo, y se midió el nivel de proteína, para observar la actividad de mejora de la albuminuria. Los resultados obtenidos, se muestran en la tabla que se proporciona a continuación.

Grupo	Nivel de proteína de la orina (mg/kg/día ± SEM)
Grupo de control	794,2 ± 113,2
Grupo de administración oral del compuesto del Ejemplo 300, a razón de 300 mg/kg, dos veces al día	437,1 ± 95,9

15 Ejemplo 4 de test de ensayo farmacológico: Mejora de la actividad albuminuria para un modelo de nefritis anti-MBG, utilizando ratas WKY

- Se procedió a administrar, a ratas macho WKY, de 9 semanas de edad, por vía caudointravenosa, anticuerpos anti-MBG, producidos mediante la inmunización de conejos domésticos, con una fracción de MBG derivada de la rata, para inducir la nefritis. Durante un transcurso de tiempo de dos semanas, a partir del día después de la administración del anticuerpo, se administró, oralmente, el compuesto del Ejemplo 300, a razón de 30 mg/kg, dos veces al día, y se administró el compuesto preparado en el Ejemplo 246, a razón de 25 mg/ml, conjuntamente con agua potable para beber. Se recogió la orina, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a partir de las dos semanas después de la administración del anticuerpo, y se midió el nivel de proteína, para observar la actividad de mejora de la albuminuria. Los resultados obtenidos, se muestran en la tabla que se proporciona a continuación.

Grupo	Nivel de proteína de la orina (mg/kg/día ± SEM)
Grupo de control	840,4, ± 82,2
Grupo de administración oral del compuesto del Ejemplo 300, a razón de 300 mg/kg, dos veces al día	602,2 ± 47,3
Grupo de administración oral del compuesto del Ejemplo 246, a razón de 25 mg/litro, conjuntamente con agua potable para beber	220,2 ± 17,7

30 Ejemplo 5 de test de ensayo farmacológico: Actividad antihipertensora

- Este test de ensayo farmacológico, demuestra el hecho de que, los compuestos en concordancia con la presente invención, tienen una actividad antihipertensora, en ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR, Charles River Japan, Inc.) de 11 a 18 años de edad, mediante la administración oral, forzada, de los compuestos. Este test de ensayo, se llevó a cabo del siguiente modo. Un compuesto de ensayo, se disolvió en agua purificada o, de una forma alternativa, el compuesto de ensayo, se suspendió en una solución acuosa de carboximetilcelulosa al 5%. La solución, o la suspensión, se administró de una forma forzada, al interior del gáster del SHR, a través de una sonda oral. Se procedió a medir la presión sistólica del SHR, con un esfigmómetro exento de sangre (BP,98A, Softron Co.), inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y de 3 a 4 horas después de la administración del compuesto de ensayo, ó de 6 a 7 horas después de la administración del compuesto de ensayo. Se procedió a calcular el porcentaje de presión, depresión sanguínea, mediante la siguiente ecuación:

- Actividad antihipertensora (%) = $\left\{ \frac{\text{presión sanguínea antes de la administración del compuesto de ensayo} - \text{presión sanguínea después de la administración del compuesto de ensayo}}{\text{presión sanguínea antes de la administración del compuesto de ensayo}} \right\} \times 100$

- Los resultados obtenidos, se muestran en la tabla que se facilita a continuación. Cada compuesto, se administró a razón de 30 mg/kg, y la actividad antihipertensora (%), se expresó en términos del valor medio de 3 a 4 SHRs y DEM (error estándar de cada media).

50

ES 2 377 556 T3

Para los datos con *, la presión sanguínea, se midió de 6 a 7 horas después de la administración del compuesto de ensayo y, para los datos sin marcas, la presión sanguínea, se midió de 3 a 4 horas después de la administración del compuesto de ensayo. Los resultados obtenidos, se muestran en la tabla que se facilita a continuación.

<u>5</u>	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Depresión de la presión sanguínea %</u>
	Ejemplo 126	18,0 ± 3,5
	Ejemplo 127	20,4 ± 3,0
	Ejemplo 21	37,0 ± 2,5
10	Ejemplo 164	35,0 ± 4,7
	Ejemplo 298	18,9 ± 3,1 *
	Ejemplo 300	24,1 ± 3,8 *
	Ejemplo 243 (sin)	20,4 ± 5,2
	Ejemplo 246 (sin)	37,2 ± 11,7
15	Ejemplo 247 (sin)	43,3 ± 1,2
	Ejemplo 248 (anti)	18,8 ± 8,0
	Ejemplo 243 (sin)	26,4 ± 5,0
	Ejemplo 287	24,4 ± 6,8
	Ejemplo 286	23,6 ± 8,6
20	Ejemplo 240	21,1 ± 6,5
	Ejemplo 261 (anti)	47,3 ± 3,6
	Ejemplo 261 (sin)	46,4 ± 4,8
	Ejemplo 260 (sin)	19,6 ± 10,5
	Ejemplo 318	22,7 ± 5,1
25	Ejemplo 246 (anti)	51,4 ± 0,9

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal o solvato de éste farmacológicamente aceptable:

5 Het-X-Z (I)

en donde, Het, representa un 1H-5-indazolilo ó 5-isoquinolilo;

X, representa un grupo (iv) $-N(-R^1)-Q6-Q7-$, en donde, R^1 , representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo carbocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, que contiene un átomo de nitrógeno y, los grupos carbocíclicos y heterocíclicos, se encuentran opcionalmente sustituidos por un átomo de oxígeno; y Q7, representa $-(CH_2)n1-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)n2-$, en donde, $n1$, es un número entero que es 0 ó 1, $n2$ es 0, R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ó fenilo opcionalmente sustituido; $-(CH_2)p-NR_3-$, en donde, p es un número entero que es 0 ó 1, y R^3 , representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ó fenilo opcionalmente sustituido; ó $-NH-(CH_2)q1-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)q2$ en donde, $q1$, es 0 ó 1, $q2$ es 0, R^{4a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{4b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} ó fenilo opcionalmente sustituido y,

Z, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, furanilo, piridilo, piperidilo, naftilo, naftalenilo, indenilo, indolilo, imidazolilo, tienilo, 1,3-benzodioxol, fluorenilo, ó carbazolilo y, estos grupos, se encuentran opcionalmente sustituidos.

2.- El compuesto, según la reivindicación 1, en donde,

X, representa un grupo (iv), en donde, R^1 , representa un átomo de hidrógeno; Q6, representa un grupo heterocíclico, saturado, de cinco a siete miembros, opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno y contiene un átomo de nitrógeno y Q7, representa $-NH-(CH_2)q1-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)n2-$, en donde $n1$, es un número entero que es 0 ó 1, $n2$ es 0, R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ó fenilo opcionalmente sustituido, y

Z, representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, furanilo, piridilo, piperidilo, naftilo, naftalenilo, indenilo, indolilo, imidazolilo, tienilo, 1,3-benzodioxol, fluorenilo, ó carbazolilo y, estos grupos, se encuentran opcionalmente sustituidos.

3.- El compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en los siguientes compuestos:

- (21) N-(1-bencil-3-piperidil)--N(1H-5-indazolil)-amina;
- (22) N-[1-(4-bromobencil) -4-piperidil]-N-(1H-5-imidazolil)amina;
- (126) N-(1-bencil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)-amina;
- (127) N-(1-bencil-4-piperidil)-N-(1H-5-indazolil)-amina clorhidrato;
- (146) N-(1-bencil tetrahidro-1H-pirrolil)-N-(1H-5-indazolil)amina;
- (164) N-[1-(4-fluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina;
- (240) N-(1H-5-indazolil)-N-[1-(2-metil-1-fenilpropil)-3-piperidil]amina;
- (246) N1-(2-fluoroetil)-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina;
- (247) N1-ciclopropil-N4-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina;
- (248) N1-(1H-5-indazolil)-1,4-ciclohexandiamina;
- (259) N1-(1H-5-indazolil)-N4-feniletil-1,4-ciclohexandiamina;
- (261) N1-(2-fluoroetil)-N4-(5-isoquinolil)-1,4-ciclohexandiamina;
- (262) N1-ciclopropil-N4-(5-isoquinolil)-1,4-ciclohexandiamina;
- (282) N-(1H-5-indazolil)-N-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-3-piperidil]amina;
- (287) N-[1-(ciclopropilmetil)-4-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina;
- (293) N-[1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina;
- (298) N-(1H-5-indazolil)-N-[1-[4-(trifluorometil) - bencil]-3-piperidil]amina; y
- (300) N-[1-(3,4-difluorobencil)-3-piperidil]-N-(1H-5-indazolil)amina.

4.- Una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ó una sal o solvato de éste, farmacéuticamente aceptable.

5.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediatizadas por quinasa Rho, en donde, la enfermedad mediatizada por quinasa Rho, se selecciona de entre el grupo consistente en la hipertensión, el asma, incluyendo al asma bronquial, la angina pectoris, el espasmo cerebrovascular, el trastorno circulatorio periférico, la amenaza de nacimiento prematuro, el glaucoma, la constricción del campo visual, la polaquiuria, el cáncer, la invasión / metástasis cancerosa, la arteriosclerosis, la retinopatía, la respuesta inmune, la inflamación, las enfermedades autoinmunes, la disfunción cerebral, la osteoporosis, el microbismo, el fallo renal crónico, la nefritis crónica, la nefropatía diabética, la nefropatía IgA, las enfermedades relacionadas con la trombosis, el reumatismo, la impotencia y la fibrosis.