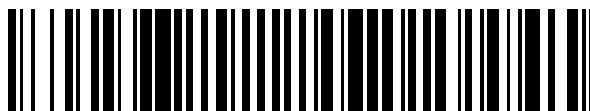


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 199**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2007 E 07846673 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2099780**

54 Título: **Compuestos de 2-alkil-indazol para el tratamiento de determinados trastornos relacionados con el SNC**

30 Prioridad:

**22.11.2006 IT MI20062230**

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

**17.04.2013**

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI  
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)  
VIALE AMELIA, 70  
00181 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**ALISI, MARIA, ALESSANDRA;  
CAZZOLLA, NICOLA;  
FURLOTTI, GUIDO;  
MAUGERI, CATERINA;  
OMBRATO, ROSELLA y  
POLENZANI, LORENZO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 401 199 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 de 2-alkil-indazol para el tratamiento de determinados trastornos relacionados con el SNC.

5 La presente invención se refiere a un compuesto de 2-alkil-indazol, a un procedimiento y a los compuestos intermedios para prepararlo, y a una composición farmacéutica que lo contiene.

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de 2-alkil-indazol con afinidad selectiva para el receptor 5-HT<sub>2</sub> o para otros receptores de serotonina tales como los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. Con respecto a los varios subtipos de receptor 5-HT<sub>2</sub>, los compuestos de la presente invención presentan afinidad selectiva para el receptor 5-HT<sub>2A</sub> o para el receptor 5-HT<sub>2B</sub> y generalmente presentan afinidad preferente por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> comparado con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>.

15 Aún más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto que puede utilizarse en el tratamiento de algunas patologías que implican al receptor 5-HT<sub>2A</sub>, por ejemplo algunos trastornos del sistema nervioso central, tales como los trastornos del sueño, la esquizofrenia y la ansiedad, así como los trastornos de los músculos lisos o del sistema gastrointestinal o del sistema cardiovascular.

El receptor 2A de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) es un receptor acoplado a la proteína G, presente en muchas especies y ampliamente distribuido en el cuerpo humano. El proceso de transmisión de la señal resultante de la activación del receptor no está completamente claro. Es sabido que la activación de este receptor, mediante la proteína G acoplada al mismo, conduce a la activación de varias enzimas tales como la fosfolipasa C (con la consiguiente hidrólisis del difosfato de fosfatidilinositol y la producción de trifosfato de inositol) o la fosfolipasa A2 (que conduce a la liberación del ácido araquidónico). La respuesta del receptor conduce, además a un flujo de iones calcio (Ca<sup>2+</sup>) en la célula y a la activación de proteínas funcionales tales como la proteína cinasa C. El receptor está presente en el sistema nervioso central, en las células de los músculos lisos vasculares y gastrointestinales y en las plaquetas.

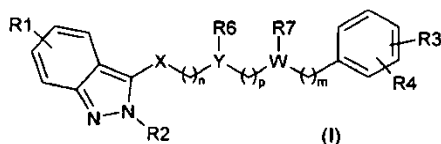
Actualmente, se ha descubierto un compuesto de 2-alkil-indazolamida con afinidad preferente por el receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

Esta actividad biológica difiere notablemente de la de los compuestos conocidos de 2-alkil-indazol descritos como pesticidas (aril o éter-aril 2-alkil-indazolamidas, documento WO 94/05642), como insecticidas (compuestos de piridina de 2-metil-indazolamida, documento EP-A-0 726 266) o como antagonistas del receptor CRF-1 (7-aril o 7-éter-2-alkil-indazolamida, documento US 2004/0 110 815).

Esta actividad biológica se diferencia también de la de los compuestos de 1-alkil-indazol con actividad analgésica (documento WO 04/101548).

Además los compuestos de la presente invención tienen una estructura que es notablemente diferente de la de los compuestos conocidos con afinidad preferente para el receptor 5-HT<sub>2A</sub> y que han alcanzado fases clínicas de desarrollo, por ejemplo EMD-281014 (hidrocloruro de (7-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina-1-carbonil}-1H-indol-3-carbonitrilo) en fase I para insomnio y MDL-100907 ((R)-(+)-(2,3-dimetoxi-fenil)-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanol) en fase II para insomnio.

45 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula general (I):



en la que

50 X es -C(O)N(R5)-,

Y es CH o N;

55 W es CH o N;

con la condición de que por lo menos uno de entre Y y W sea un átomo de nitrógeno;

60 n es un número entero seleccionado de entre 1, 2 y 3;

m es un número entero seleccionado de entre 0, 2 y 3;

p es un número entero seleccionado de entre 1 y 2;

R1 es H, metil o metoxi;

5 R2 es metilo, etilo, isopropilo o metoxietilo;

R3 es H, 4-hidroxi, 4-metoxi, 3-cloro o 4-fluoro;

R4 es H o 2-fluoro;

10 R5 es H, metilo, metoxi o, junto con R6, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina;

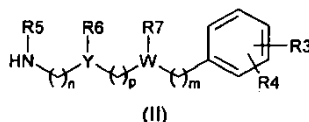
15 R6, junto con R5 o R7, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado de entre el grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina;

R7 es H, etilo, feniletilo, 4-fluorofeniletilo, 2,4-difluorofeniletilo o, junto con R6, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina.

20 Aún más preferentemente, X es -C(O)N(R5)-, Y es CH; W es N; n es un número entero seleccionado de entre 1 y 2; m es 2; p es un número entero seleccionado de entre 1 y 2; R1 es H o metoxi; R2 es metilo o metoxietilo; R3 es H, 4-hidroxi, 4-metoxi o 4-fluoro; R4 es H o 2-fluoro; R5 es H o, junto con R6, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina; R6, junto con R5 o R7, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina; R7 es H, etilo, o, junto con R6, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I) y su sal de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende:

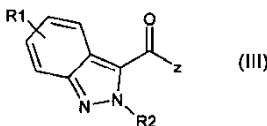
1a) la condensación de una amina de fórmula (II)



35 en la que

Y, W, R3, R4, R5, R6, R7 n, m y p tienen los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I),

40 con un derivado de un ácido indazolcarboxílico de fórmula (III)



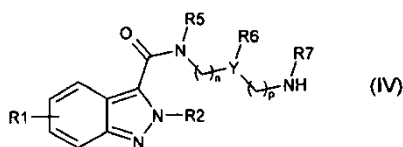
45 en la que

R1 y R2 tienen los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I), y

50 Z se selecciona del grupo que comprende un átomo de halógeno, preferentemente Cl o Br, un grupo OR y OC(O)R, en el que R es un grupo alquilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

para proporcionar un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula general (I), o

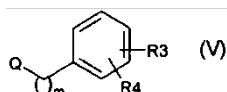
55 1b) la reacción de una amina de fórmula general (IV):



en la que

5 R1, R2, R5, R6, R7, Y, n y p tienen los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I),

con un compuesto de fórmula general (V):



10

en la que

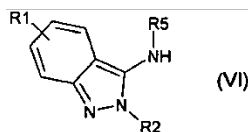
15 R3, R4 y m tienen los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I), y

Q es un grupo saliente seleccionado del grupo que comprende un átomo de halógeno, preferentemente Cl o Br, un grupo mesilato (MeSO<sub>3</sub>-) y un grupo tosilato (p-MePhSO<sub>3</sub>-),

para proporcionar un compuesto de 2-alkuil-indazol de fórmula general (I); o

20

1c) la condensación de una amina de fórmula general (VI):



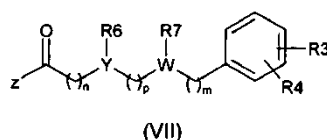
25

en la que

R1, R2 y R5 los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I),

con un derivado de un ácido carboxílico de fórmula general (VII):

30



en la que

35 R3, R4, R6, R7, Y, W, n, m y p los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I), y

Z tiene los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto indicado anteriormente de fórmula (III)

40

para proporcionar un compuesto de 2-alkuil-indazol de fórmula general (I); y

2) la posible formación de una sal de adición de ácido de un compuesto de 2-alkuil-indazol de fórmula general (I) obtenida de este modo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

45

La etapa 1(a) puede llevarse a cabo por técnicas convencionales. Por ejemplo, una amina de fórmula (II) se hace reaccionar con un haluro de acilo de fórmula (II) en la que Z es, preferentemente, un átomo de cloro, opcionalmente en presencia de una base adecuada. Los ejemplos típicos de bases adecuadas son la trietilamina y la diisopropiletilamina. De forma ventajosa, la reacción se lleva a cabo en presencia de un diluyente adecuado a una temperatura entre 0 y 140°C, durante 0,5 a 24 horas. Preferentemente, la temperatura de reacción oscila entre 10 y 60°C, mientras que el tiempo de reacción es de 1 a 12 horas. Por lo general, el diluyente utilizado es aprótico, polar o apolar. Los ejemplos de diluyentes apróticos apolares adecuados son los hidrocarburos aromáticos tales como

50

tolueno y xileno. Los ejemplos de diluyentes apróticos polares son diclorometano y N,N-dimetilformamida. Preferentemente, se utiliza un diluyente aprótico apolar.

5 El compuesto obtenido en la etapa 1(a) puede también purificarse por técnicas convencionales tales como cromatografía ultrarrápida y cristalización.

10 La etapa 1(b) puede llevarse a cabo también por técnicas convencionales. Por ejemplo, una amina de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en la que Q es, preferentemente, un átomo de bromo o un grupo metansulfonilo, opcionalmente en presencia de una base adecuada. Ejemplos típicos de bases adecuadas son carbonato potásico y carbonato sódico. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un diluyente apropiado a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 160°C y durante un tiempo desde 1 a 48 horas. Preferentemente, la temperatura de reacción oscila entre la temperatura ambiente y 100°C, mientras que el tiempo de reacción oscila entre 6 a 24 horas. Por lo general, el diluyente utilizado es polar, prótico o aprótico. Ejemplos de diluyentes polares próticos adecuados son los alcoholes tales como etanol, mientras que un ejemplo de un diluyente polar aprótico adecuado es la acetona.

15 El compuesto obtenido en la etapa 1(b) puede purificarse también por técnicas convencionales tales como cromatografía ultrarrápida y cristalización.

20 La etapa 1(c) puede llevarse a cabo también por técnicas convencionales. Por ejemplo, una amina de fórmula (VI) se hace reaccionar con un haluro de acilo de fórmula (VII) en la que Z es, preferentemente, un átomo de cloro, opcionalmente, en presencia de una base adecuada. Ejemplos típicos de bases adecuadas son trietilamina y diisopropiltilamina. De forma ventajosa, la reacción se lleva a cabo en presencia de un diluyente adecuado a una temperatura desde 0 a 140°C, durante un tiempo de 0,5 a 24 horas. Preferentemente, la temperatura de reacción oscila entre 10 y 60°C, mientras que el tiempo de reacción es de 1 a 12 horas. Por lo general, el diluyente utilizado es aprótico, polar o apolar. Ejemplos de diluyentes apolares apróticos son los hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno. Ejemplos de diluyentes polares apróticos son diclorometano y N,N-dimetilformamida. Preferentemente, se utiliza un diluyente apolar aprótico.

25 El compuesto obtenido en la etapa 1(c) puede purificarse también por técnicas convencionales tales como cromatografía ultrarrápida y cristalización.

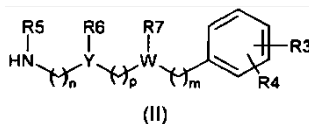
30 La formación de una sal de adición de ácido de un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula general (I) con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo también por técnicas convencionales. Por ejemplo, puede llevarse a cabo disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un diluyente adecuado y tratando la solución obtenida de este modo con una solución orgánica o acuosa del ácido de interés. Ejemplos típicos de diluyentes adecuados son etanol, isopropanol, acetato de etilo y éter dietílico. La sal que forma puede separarse a continuación por técnicas convencionales y, si procede, purificarse por cristalización.

35 Algunos compuestos intermedios de fórmulas (II), (IV) y (VI) son novedosos.

Los compuestos intermedios de fórmula (IV) constituyen un aspecto más de la presente invención.

En particular, los siguientes son nuevos:

45 (a) los compuestos de fórmula (II):



50 en la que

R3 y R4, que pueden ser los mismos o diferentes, son H, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, R'R''N-, nitro, halógeno, trifluorometilo o R'CON(R'')-, con la condición, sin embargo, que R3 y R4 no sean ambos un átomo de H, R5 es alquilo C<sub>1-3</sub>,

55 R6 y R7, juntos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina,

Y es CH,

60 W es N,

n es un número entero seleccionado de entre 1, 2 y 3,

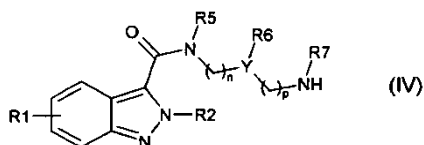
p es un número entero seleccionado de entre 0 y 1,

5 m es 2.

R' y R'', que pueden ser los mismos o diferentes, son H o alquilo C<sub>1-3</sub>,

(b) los compuestos de fórmula (IV):

10

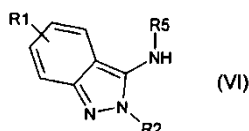


en la que

15 R1, R2, R5, R6, R7, Y, n y p tienen los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I);

(c) los compuestos de fórmula (VI):

20



en la que

25 tanto R1 como R2 tienen los significados establecidos anteriormente en relación al compuesto de fórmula (I), y

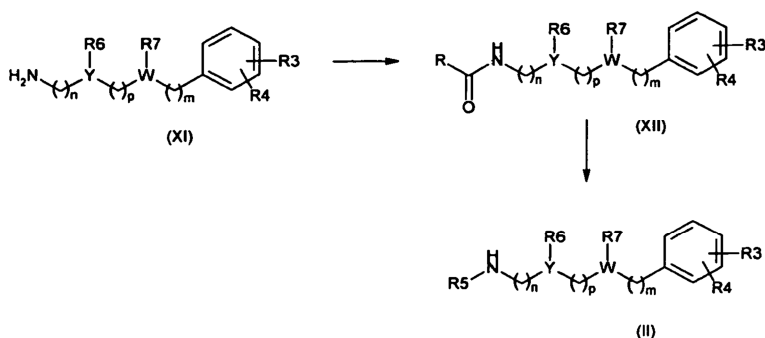
25

R5 es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

La amina (II) puede prepararse por procedimientos convencionales, por ejemplo, como los descritos en la solicitud de patente WO 04/101548 del solicitante.

30

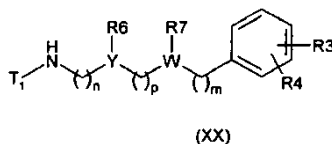
Cuando R5 es diferente de H, la amina (II) se prepara de manera ventajosa (Esquema 1) por amidación de una amina (XI) para proporcionar un compuesto (XII) y a continuación la reducción exhaustiva del compuesto (XII) para dar la amina (II).



35

La mayoría de los compuestos intermedios de fórmulas generales (XI) y (XII) son nuevos.

40 En particular, los siguientes compuestos intermedios representados en conjunto por la siguiente fórmula general (XX) son nuevos:



en la que

5  $T_1$  es H, alquilo  $C_{1-3}$  o alcoxi  $C_{1-3}$  o R-CO en la que R es H o alquilo  $C_{1-3}$ , R3 y R4, que pueden ser iguales o diferentes, son H, hidroxilo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , R'R''N-, nitro, halógeno, trifluorometilo o R'CON(R'')-, en los que R' y R'', que pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo  $C_{1-3}$ ; con la condición, sin embargo, de que R3 y R4 no sean ambos un átomo de H,

10 R6 y R7, conjuntamente, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina,

Y es CH,

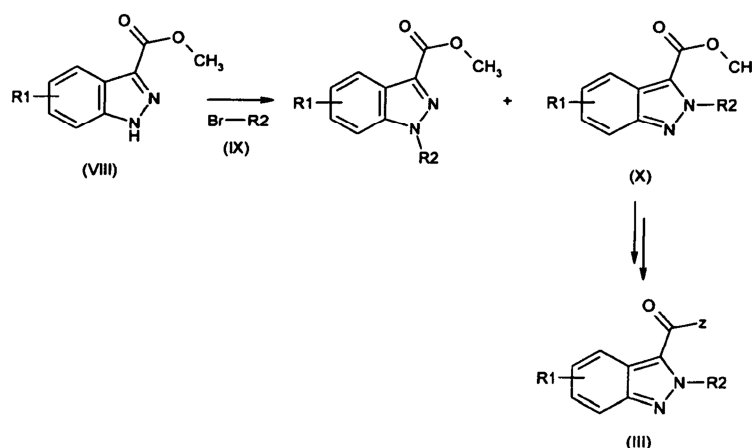
15 W es N,

n es un número entero seleccionado de entre 1, 2 y 3,

p es un número entero seleccionado de entre 0, 1 y 2, y

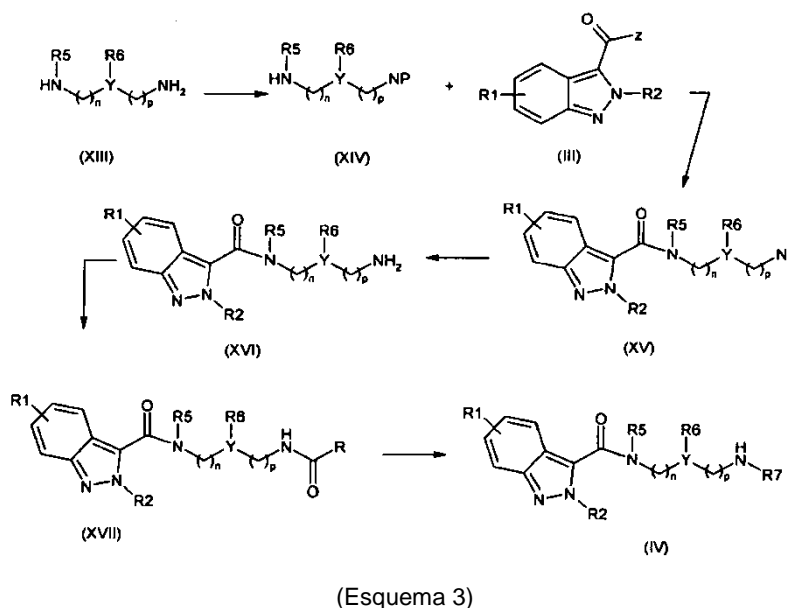
20 m es 2.

El ácido indazol carboxílico (III) puede prepararse por procedimientos convencionales. Por ejemplo alquilando un éster de un ácido indazol-3-carboxílico (VIII) con un haluro de alquilo (IX) según *Chem. Pharm. Bull.* (1995) 43(11), 1912-1930, separando a continuación el compuesto 2-alkilado (X) de la mezcla de reacción por cromatografía, sometiendo a continuación el compuesto 2-alkilado (X) a hidrólisis básica y, por último, convirtiendo el compuesto obtenido de este modo en el compuesto carboxílico (III) deseado como se muestra en el siguiente Esquema 2:



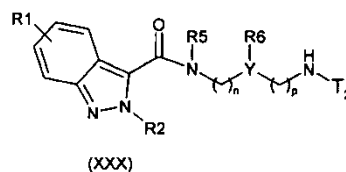
(Esquema 2)

30 El compuesto (IV) puede prepararse, por ejemplo, a partir de una amina (XIII) en la que el grupo amina primario está protegido por un grupo protector P (Esquema 3) como describe por ejemplo Green T.W. y Wuts P.G.M., "Protective groups in organic synthesis". *John Wiley & Sons Publ.* (1991). A continuación, el compuesto (XIV) obtenido de este modo se hace reaccionar con el compuesto (III) a continuación, la amida que se forma (XV) se desprotege, según las técnicas descritas por Green T.W. y Wuts P.G.M., "Protective groups in organic synthesis". *John Wiley & Sons Publ.* (1991), formando la amina primaria (XVI) que se acila para dar la amida (XVII) a continuación se reduce, como en el procedimiento descrito en el Esquema 1, para dar el compuesto (IV).



La mayoría de los compuestos intermedios de fórmulas generales (XV), (XVI) y (XVII) son nuevos.

5 En particular, los siguientes compuestos intermedios representados conjuntamente por la fórmula general (XXX) siguiente son nuevos, y por lo tanto constituyen un objeto adicional de la presente invención:



10 en la que

R1, R2, n y p tienen los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (I),

15 T<sub>2</sub> es H, un grupo protector (P) seleccionado del grupo que comprende metilcarbamato de 9-fluorenilo, terc-butilcarbamato, alilcarbamato, n-bencilo y n-bencilideno, o un grupo R-CO en el que R es alquilo C<sub>1-3</sub>,

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, conjuntamente, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina, e

20 Y es CH. Sin embargo, con respecto al procedimiento (1c), la amina (VI) puede prepararse según métodos convencionales, por ejemplo los descritos por Fusco R., "The chemistry of heterocyclic compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Indazoles and condensed rings". (1996) Publ. Wiley N.Y., o por Katritsky A. y Rees C.W., "Comprehensive heterocyclic chemistry". vol. 5 (1984) Publ. Pergamon Press.

25 El compuesto (VII) puede prepararse también por procedimientos convencionales, por ejemplo los descritos en la solicitud de patente WO 04/101548.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I) o de su sal con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara en formas galénicas adecuadas que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I) o de una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Ejemplos típicos de estados patológicos que podrían beneficiarse del tratamiento con la composición farmacéutica según la presente invención son algunos trastornos del sistema nervioso central, tales como los trastornos del sueño, la esquizofrenia y la ansiedad, así como los trastornos de los músculos lisos tanto del sistema gastrointestinal como del sistema cardiovascular.



Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la composición farmacéutica mencionada anteriormente para el tratamiento de un estado patológico seleccionado del grupo que comprende los trastornos del sueño, la esquizofrenia, la ansiedad, los trastornos de los músculos lisos tanto del sistema gastrointestinal como del sistema cardiovascular.

Ejemplos de formas galénicas adecuadas son los comprimidos, las cápsulas, los comprimidos recubiertos, los gránulos, las soluciones y los jarabes para administración oral; los emplastos medicinales para administración transdérmica; supositorios para administración rectal y soluciones estériles inyectables.

Otras formas galénicas apropiadas son las de liberación lenta y las basadas en liposomas para administración oral, inyectable o transdérmica.

Las formas galénicas pueden contener también otros ingredientes adicionales tales como: conservantes, estabilizantes, tensioactivos, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes y similares.

Si se requieren requisitos terapéuticos especiales, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros principios farmacológicamente activos, cuya administración simultánea sería beneficiosa.

La cantidad de compuesto 2-alquil-indazol de fórmula (I) o de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar en un amplio intervalo dependiendo de factores conocidos, por ejemplo el tipo de patología, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma galénica, la vía de administración seleccionada, el número de administraciones al día y la eficacia del compuesto 2-alquil-indazol seleccionado de fórmula (I). Sin embargo, un experto en la materia puede determinar la cantidad óptima en la técnica fácil y rutinariamente.

Por lo general, la cantidad de compuesto 2-alquil-indazol de fórmula (I) o de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que garantice un nivel de administración desde 0,0001 hasta 100 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración oscila entre 0,001 y 50 mg/kg/día, aún más preferentemente desde 0,01 a 10 mg/kg/día.

Las formas galénicas de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse por técnicas que resultan familiares a un químico farmacéutico, y comprenden mezclado, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se evaluaron por los procedimientos descritos a continuación, en los apartados ensayos A, B y C.

En resumen, la afinidad por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> de rata se demostró por la metodología convencional en: Leysen J.E., Niemegeers C.J., Van Nueten J.M., Laduron P.M. (1982) "[3H]-Ketaserin, a selective 3H- ligand for serotonin2 receptor binding sites. Binding properties, brain distribution, and functional role" *Molecular Pharmacology* 21: 301-314.

(Prueba A)

Los valores de la afinidad de algunos compuestos de fórmula (I) según la presente invención para el receptor 5-HT<sub>2A</sub> se presentan en la tabla 1, en la que la afinidad es mayor para un valor mayor de pKi.

Tabla 1

Compuesto (n°)	5-HT <sub>2A</sub> (pKi)
8	7,80
1	7,49
3	7,32
4	7,32
7	7,04
10	6,58
9	6,20
2	6,09
5	5,80

La afinidad selectiva de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención para otros receptores existentes para transportar e incorporar serotonina se determinó también utilizando metodología estándar (prueba B).

Estas pruebas midieron el porcentaje de inhibición provocada por los compuestos de fórmula (I) según la presente invención a una concentración de 1  $\mu\text{M}$  para los receptores: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2b</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>4(b)</sub>, 5-HT<sub>5(A)</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, y 5-HT<sub>7</sub>. Además se midió el porcentaje de inhibición producido por los compuestos de fórmula (I) según la presente invención a 1  $\mu\text{M}$  en el sistema de transporte de serotonina y a 10  $\mu\text{M}$  en el sistema celular para incorporar la serotonina.

En todos los casos, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención produjeron un porcentaje de inhibición, a la concentración utilizada, inferior al 50%.

La afinidad preferente de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención para el receptor 5-HT<sub>2A</sub> en comparación con el receptor 5-HT<sub>2C</sub> se determinó también utilizando metodología normalizada (prueba B). Estas pruebas midieron el porcentaje de división provocado por los compuestos de fórmula (I) según la presente invención a seis concentraciones diferentes, a partir de las cuales se obtuvieron los valores de pKi de los compuestos en relación con los receptores individuales.

Los valores de afinidad de algunos compuestos de fórmula (I) según la presente invención para los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de células recombinantes humanas se muestran en la tabla 2, en la que la afinidad es mayor para un valor mayor de pKi.

Tabla 2

Compuesto (nº)	(h)5-HT <sub>2a</sub> (pKi)	(h)5-HT <sub>2c</sub> (pKi)
8	8,79	7,27
1	8,58	7,05
3	8,68	6,83

Además, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se evaluaron *in vivo* en el modelo "tic de cabeza" en el ratón (prueba C). Esta es una prueba normalizada para detectar algunas interacciones con el sistema serotoninérgico como se describe en Sztanke K., Fidecka S., Kedzierska E., Karczmarzyk Z., Pihlaja K., Matosiuk D. (2005) "Antionociceptive activity of new imidazole carbonyl derivatives. Parte 4. Synthesis and pharmacological activity of 8-aryl-3,4-dioxo-2H,8H-6,7-dihydrimidazo[2,1c][1,2,4]triazine". *Eur. J. Med. Chem.* 40: 127-134, y en Corne S.J., Pickering R.W., Warner B.T. (1963) "A method for assessing the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine" *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 20: 106-120.

En esta prueba, los compuestos bajo investigación provocaron una disminución en el número de "tics de cabeza" con relación a los animales tratados con metilcelulosa (MTC) sola, demostrando de este modo la capacidad para antagonizar los efectos serotonérgicos provocados por la administración de 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Los valores de inhibición obtenidos en la prueba "tic de cabeza" con los compuestos de ensayo se muestran en la figura 1.

La descripción siguiente está destinada a una mayor ilustración de la presente invención, aunque sin limitarla.

### Ejemplo 1

#### Hidrocloruro de 2-metil-N-[[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-3-carboxamida hidratado (Compuesto nº 1)

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = R4 = R5 = H, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

#### 1a) Éster metílico del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico

(Compuesto X: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>)

Se añadieron carbonato potásico (207,1 g; 1,498 mol) y, gota a gota, yoduro de metilo (31 ml; 0,50 mol) a una suspensión de éster etílico del ácido 1H(2H)-indazol-3-carboxílico (74,0 g, 0,499 mol) en acetona (750 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se filtró. Se eliminó el disolvente por evaporación y se redujo la presión y el residuo se absorbió dos veces en acetato de etilo.

Se obtuvo de este modo aproximadamente 80 g del compuesto en bruto. Se cristalizó el sólido dos veces en n-hexano/acetato de etilo, obteniendo el éster metílico del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (50,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>): 3,93 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,5-7,6 (m, 1H); 7,7-7,8 (m, 1H); 8,0-8,1 (m, 1H).

1b) Cloruro del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico(Compuesto III; R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, Z = Cl)

5 La hidrólisis del éster metílico del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (1a) (50,0 g; 0,260 mol) se llevó a cabo en agua (300 ml) que contenía hidróxido sódico (20,9 g; 0,520 mol). La mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 2 N hasta que cesó la precipitación de un sólido blanco. Tras la filtración y secado en estufa al vacío, se obtuvieron 45,2 g de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico, y éste se utilizó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

10 Se añadió cloruro de tionilo (39 ml; 0,54 mol) a una suspensión de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (45,2 g; 0,270 mol) en tolueno (350 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se absorbió dos veces en tolueno. Se obtuvieron de este modo 47,0 g de cloruro del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico.

15 <sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,97 (s, 3H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,5-7,6 (m, 1H); 7,7-7,8 (m, 1H); 8,0-8,1 (m, 1H).

1c) 1-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]metanamina(Compuesto XI: R3 = R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2)

20 Se añadió benzaldehído (28,0 g; 0,264 mol), gota a gota, a una solución de 4-aminometilpiperidina (30,2 g; 0,264 mol) en tolueno (100 ml). La solución obtenida de este modo se mantuvo agitada a temperatura ambiente. Después de 3 h, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y el residuo se absorbió dos veces en tolueno. Se obtuvieron de este modo 53,4 g de N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetildenamina, y se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional.

30 Se disolvió N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetildenamina (53,4; 0,264 mol) en etanol absoluto (500 ml) que contenía carbonato potásico anhidro (73,0 g; 0,528 mol) y bromuro de fenetilo (39,5 ml; 0,290 mol). La mezcla de reacción obtenida de este modo se hirvió a reflujo durante 24 h. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró la suspensión y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se puso en suspensión en HCl 3 N (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase acuosa ácida se lavó 4 veces con acetato de etilo y a continuación se alcalinizó a pH aprox. 13 con NaOH 6 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida.

35 Se obtuvieron de este modo 50,0 g de 1-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]metanamina.

40 <sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,3-1,4 (m, 5H); 1,7-1,8 (m, 2H); 1,9-2,1 (m, 2H); 2,5-2,6 (m, 4H); 2,7-2,9 (m, 2H); 2,9-3,1 (m, 2H); 7,1-7,3 (m, 5H).

1d) Hidrocloruro de 2-metil-N-[[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-3-carboxamida hidratado(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = R4 = R5 = H, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

50 Se añadió 1-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]metanamina (1c) (20,3 g; 0,0930 mol) a una solución de cloruro de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (1b) (18,0 g; 0,0930 mol) en tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se mantuvo agitada a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se filtró. Se absorbió el sólido en NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano (DCM). Se combinaron las fases orgánicas y a continuación se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida.

55 El compuesto en bruto obtenido de este modo se convirtió en el correspondiente hidrocloruro por disolución en acetato de etilo, tratamiento con un espeso de etanol hidroclórico 5 N a temperatura ambiente durante 3 h, eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida y cristalización del sólido obtenido en acetato de etilo/etanol absoluto.

60 Se obtuvieron 7,2 g de hidrocloruro de 2-metil-N-[[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-3-carboxamida hidratado.

p.f. = 130-140°C

Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	N	Cl
Obtenido %	64,16	7,37	12,89	8,46
Calculado %	64,10	7,25	13,00	8,59

<sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,59-2,10 (m, 5H); 2,80-3,40 (m, 10H); 3,59 (d, J = 12Hz, 2H); 4,31 (s, 3H); 7,15-7,40 (m, 7H); 7,69 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 9 Hz, 1H); 8,63 (t, J = 6 Hz, 1H); 10,50-10,70 (s ancho, 1H).

## 5 Ejemplo 2

### Hidrocloruro de N,2-dimetil-N-[[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-3-carboxamida hemihidratado (Compuesto nº 2)

10 (Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = R4 = H, R5 = CH<sub>3</sub>, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

#### 2a) Hidrocloruro de N,2-dimetil-N-[[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-3-carboxamida hemihidratado

15 Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (0,83 ml; 0,013 mol) a una suspensión de 2-metil-N-[[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-3-carboxamida (1d) (5,0 g; 0,013 mol) en hidruro sódico al 60% (0,51 g; 0,013 mol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml). La mezcla obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación se añadió agua destilada para eliminar cualquier hidruro en exceso. Se separó la fase orgánica y se concentró por evaporación a presión reducida.

20 Se purificó el residuo obtenido utilizando cromatografía ultrarrápida (eluyentes CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> en proporciones 85/14/1) y se convirtió en hidrocloruro por disolución en acetato de etilo, tratamiento con un exceso de etanol hidroclórico 5 N a temperatura ambiente durante 3 h y eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida.

25 El compuesto obtenido de este modo se cristalizó en acetato de etilo/etanol absoluto. Se obtuvieron de este modo 5,2 g de hidrocloruro de N,2-dimetil-N-[[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2H-indazol-3-carboxamida hemihidratado.

p.f. = 206-207°C

30 Análisis elemental para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	N	Cl
Obtenido %	63,70	7,44	12,26	7,82
Calculado %	63,49	7,55	12,34	7,81

<sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 1,50-2,30 (m, 5H); 2,80-3,80 (m, 14H); 3,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,10-7,40 (m, 7H); 7,61 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9 Hz, 1H).

35

## Ejemplo 3

### Hidrocloruro de N3-([1-[2-(4-hidroxifenil)etil]hexahidro-4-piridinil]metil)-2-metil-2H-3-indazolcarboxamida hidratado (Compuesto nº 3)

40 (Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-OH, R4 = H, R5 = H, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

#### 3a) 1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinil metanamina

45 (Compuesto XI: R3 = 4-OH, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2)

50 La preparación fue similar a la descrita para la preparación (1c) partiendo de la N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenamina (7,5 g, 0,037 mol) y bromuro de 2-(4-hidroxifenil)etil (7,5 g; 0,037 mol) [preparado como se describe en *Acta Chemica Scandinava* (1967), 21 (1), 53-62]. Se obtuvieron de este modo 9,3 g de 1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinilmetanamina.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O): 1,15-1,41 (m, 3H); 1,74 (d, J = 9 Hz, 2H); 1,9-2,1 (m, 2H); 2,4-2,6 (m, 4H); 2,65-2,75 (m, 2H); 3,01 (d, J = 12 Hz, 2H); 6,75 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,00 (d, J = 9Hz, 2H).

55

#### 3b) Hidrocloruro de N3-([1-[2-(4-hidroxifenil)etil]hexahidro-4-piridinil]metil)-2-metil-2H-3-indazolcarboxamida hidratado

60 Se añadió 1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinilmetanamina (3a) (5,6 g; 0,024 mol) en pequeñas porciones a una solución de cloruro del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (1b) (4,7 g; 0,024 mol) en tolueno (100 ml).

La mezcla obtenida de este modo se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación se filtró. El residuo se purificó varias veces por cristalización en acetato de etilo/etanol absoluto y se convirtió en hidrocloruro por disolución en acetato de etilo, tratamiento con un exceso de etanol hidroclórico 5 N a temperatura ambiente durante

3 h, y eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida.

Después de la cristalización en acetato de etilo/etanol absoluto, se obtuvieron 5,0 g de N3-((1-[2-(4-hidroxifenil)etil]hexahidro-4-piridinil)metil)-2-metil-2H-3-indazolcarboxamida hidratado.

p.f. = 236-238°C

Análisis elemental para  $C_{23}H_{29}ClN_4O_2 \cdot \frac{3}{4}H_2O$

	C	H	N	Cl
Obtenido %	62,43	6,96	12,58	8,06
Calculado %	62,43	6,95	12,66	8,09

$^1H$ -RMN ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1,5-2,1 (m, 5H); 2,8-3,4 (m, 9H); 3,57 (d, J = 11 Hz, 2H); 4,30 (s, 3H); 6,73 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,06 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,2-7,3 (m, 1H); 7,3-7,4 (m, 1H); 7,68 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 9 Hz, 1H); 8,65 (t, J = 6 Hz, 1H); 9,2-9,5 (s ancho, 1H); 10,4-10,7 (s ancho, 1H).

#### Ejemplo 4

#### N-((1-[2-(4-hidroxifenil)etil]piperidin-4-il)metil)-5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 4)

(Compuesto I: R1 = 5-CH<sub>3</sub>O, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-OH, R4 = H, R5 = H, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

##### 4a) Éster metílico del ácido 5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico

(Compuesto X: R1 = 5-CH<sub>3</sub>O, R2 = CH<sub>3</sub>)

Una mezcla de ácido 5-metoxi-indazol-3-carboxílico [preparado según la *Gazzetta Chimica Italiana* (1963) 93, 3-14] (11,8 g; 0,0610 mol), metanol (200 ml) y ácido sulfúrico (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó a continuación con agua destilada. El sólido que se formó se separó por filtración, se secó en una estufa (9,6 g) y se utilizó sin purificación adicional para la reacción posterior.

Se añadió, en pequeñas porciones, hidróxido potásico (3,6 g; 0,064 mol) a una suspensión que contenía éster metílico del ácido 5-metoxi-indazol-3-carboxílico (9,6 g; 0,047 mol) y yoduro de metilo (3,4 g; 0,054 mol) en dimetoxietano (DME) (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y a continuación se enfrió. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se absorbió el sólido en tolueno y se lavó varias veces con agua y NaOH 6 N. El disolvente se evaporó a continuación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (n-hexano/acetato de etilo = 7/3). Se obtuvieron de este modo 5,0 g de éster metílico del ácido 5-metoxi-2-etil-2H-indazol-3-carboxílico.

$^1H$ -RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 3,90 (s, 3H); 4,03 (s, 3H), 4,47 (s, 3H), 7,0-7,1 (dd, J1 = 9,3 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H); 7,2-7,3 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,6-7,7 (dd, J1 = 9,3 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H).

##### 4b) Cloruro del ácido 5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico

(Compuesto III: R1 = 5-CH<sub>3</sub>O, R2 = CH<sub>3</sub>, Z = Cl)

Se añadió hidróxido sódico (1,0 g; 0,025 mol) a una suspensión de éster metílico del ácido 5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (preparado como se describe en el ejemplo 4a anterior) (2,8 g; 0,013 mol) en agua destilada (40 ml). La mezcla obtenida de este modo se dejó reaccionar a reflujo durante 4 h, se enfrió y acidificó con HCl 2 N hasta que se completó la precipitación del ácido 5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico, y después de la filtración, éste se utilizó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

Se añadió cloruro de tionilo (0,8 ml; 0,01 mol) a un matraz que contenía ácido 5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (1,1 g; 0,0050 mol) y tolueno (30 ml). La mezcla de reacción se hizo reaccionar a reflujo durante 5 h y, después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se absorbió varias veces en tolueno. Se obtuvieron de este modo 1,2 g de cloruro del ácido 5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico.

$^1H$ -RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 3,90 (s, 3H); 4,47 (s, 3H); 7,0-7,1 (dd, J1 = 9,3 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H); 7,2-7,3 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,6-7,7 (dd, J1 = 9,3 Hz, J2 = 0,7 Hz, 1H).

##### 4c) N-((1-[2-(4-hidroxifenil)etil]piperidin-4-il)metil)-5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

Se añadió en pequeñas porciones 1-(2-(4-hidroxifenil)etil)-4-piperidinil metanamina (3a) (1,25 g; 0,0050 mol) a una suspensión de cloruro de ácido 5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (4b) (1,2 g; 0,0050 mol) en tolueno (30 ml).

La mezcla obtenida de este modo se dejó reaccionar durante 4 h a temperatura ambiente y a reflujo durante 4 h más. A continuación la suspensión se enfrió y se filtró. Se purificó el sólido por cristalización en n-hexano/acetato de etilo.

5 Se obtuvieron de este modo 1,5 g de N-({1-[2-(4-hidroxifenil)etil]piperidin-4-il}metil)-5-metoxi-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f.: 218-219°C (descomp.)

10 <sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 1,2-1,3 (m, 2H); 1,5-1,8 (m, 1H), 1,73 (d, J = 12 Hz, 2H); 1,93 (t, J = 12 Hz, 2H); 2,3-2,7 (m, 4H); 2,93 (d, J = 11 Hz, 2H); 3,26 (d, J = 6 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,24 (s, 3H); 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H); 6,9-7,1 (m, 4H); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H); 8,40 (t, J = 6 Hz, 1H).

MS muestra el pico básico 423 (MH<sup>+</sup>).

15

### Ejemplo 5

#### Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 5)

20

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-CH<sub>3</sub>O-, R4 = H, R5 = H, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

#### 5a) 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinilmetanamina

25

(Compuesto XI: R3 = 4-CH<sub>3</sub>O, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2)

El compuesto se obtuvo de manera similar a la descrita para la preparación 1c) partiendo de N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenamina (12,9 g; 0,0631 mol) y bromuro de 2-(4-metoxifenil)etilo (15,0 g; 0,0698 mol) [preparado como se describe en *Acta Chemica Scandinava* (1967), 21 (1), 53-62].

30

Se obtuvieron 5,0 g de 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinilmetanamina.

35 <sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,1-1,4 (m, 3H); 1,6-1,9 (m, 4H); 1,9-2,1 (m, 2H); 2,4-2,6 (m, 4H); 2,7-2,8 (m, 2H); 2,9-3,1 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 6,7-6,9 (m, 2H); 7,0-7,2 (m, 2H).

#### 5b) Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

Se añadió en pequeñas porciones 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinilmetanamina (5a) (6,8 g; 0,027 mol) a una suspensión de cloruro de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (1b) (5,3 g; 0,027 mol) en tolueno (200 ml). La mezcla obtenida de este modo se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y se filtró a continuación. El compuesto sólido se puso en suspensión en NaOH 1 N y se extrajo 3 veces con diclorometano. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se cristalizó en primer lugar en éter isopropílico/isopropanol y a continuación en acetato de etilo/etanol absoluto. El compuesto se convirtió a continuación en su hidrocloruro por disolución en etanol seguido de tratamiento con etanol hidroclórico 5 N durante 3 h a temperatura ambiente y a continuación la eliminación del disolvente por eliminación a presión reducida.

45

Tras la cristalización en acetato de etilo/etanol absoluto se obtuvieron 5,0 g de N-({1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

50

p.f.: 80°C (descomp.)

55 <sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,5-2,1 (m, 5H); 2,8-3,5 (m, 8H); 3,58 (d, J = 12 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,30 (s, 3H); 6,90 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,1-7,4 (m, 4H); 7,69 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 9 Hz, 1H); 8,67 (t, J = 6 Hz, 1H); 10,7-11,0 (s ancho, 1H).

MS muestra el pico básico 407 (MH<sup>+</sup>)

### Ejemplo 6

60

#### Hidrocloruro de N3-2-dimetil-N3-[(1-[2-(4-(metiloxi)fenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2H-indazol-3-carboxamida hidratado (Compuesto nº 6)

65 (Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-CH<sub>3</sub>O-, R4 = H, R5 = CH<sub>3</sub>, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

6a) ((1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil)metil)formamida(Compuesto XII: R3 = 4-CH<sub>3</sub>O, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2, R = H)

- 5 Se añadió gota a gota ácido fórmico (0,60 ml; 0,016 mol), en una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 0°C a un matraz que contenía anhídrido acético (1,25 ml; 0,0112 mol). La mezcla obtenida de este modo se calentó a reflujo durante 2 h y, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinilmetanamina (5a) (1,24 g; 502 mmol) en THF (10 ml).
- 10 La mezcla se hizo reaccionar durante 18 h. La suspensión se concentró a continuación por evaporación a presión reducida. Se obtuvo de este modo 1,0 g de ((1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil)metil)formamida.

GC/MS (m/z: pico básico 155; 121; 110).

15 6b) 1-{1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil}-N-metilmetanamina(Compuesto II: R3 = 4-CH<sub>3</sub>O, R4 = H, R5 = CH<sub>3</sub>, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2)

- 20 Se añadió gota a gota una solución del complejo borano-dimetilsulfuro 2 N en n-hexano (6 ml) a una suspensión de ((1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil)metil)formamida (1,0 g; 0,0041 mol) (6a) en 20 ml de THF a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y a continuación se enfrió a 0°C. A esta temperatura, se añadieron a continuación 2 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó intensamente durante 1 h.

- 25 A continuación, se barboteó HCl gaseoso en la mezcla de reacción hasta que la acidez fue completa. A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriarla, se añadió metanol (10 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se absorbió en agua y se lavó 3 veces con acetato de etilo. Se alcalinizó la fase acuosa con NaOH 6 N y se extrajo 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron de este modo 0,6 g de 1-{1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil}-N-metilmetanamina.

- 30 GC/MS (m/z 127; 110; 96).

6c) Hidrocloruro de N3-2-dimetil-N3-[(1-[2-[4-(metiloxi)fenil]etil]piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-3-carboxamida hidratado

- 35 Se añadió, en pequeñas porciones 1-{1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil}-N-metilmetanamina (preparada como se describe en el ejemplo 6b anterior) (1,4 g; 0,0052 mol) a una solución de cloruro de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (1b) (1,1 g; 0,0061 mol) en tolueno (20 ml). La mezcla obtenida de este modo se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se filtró a continuación.

- 40 El residuo sólido se absorbió en NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo sólido se convirtió en hidrocloruro por disolución en etanol, adición de un exceso de etanol hidroclórico 5 N, agitando durante 3 h a temperatura ambiente y a continuación eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida.

- 45 Después de la cristalización en acetato de etilo/etanol absoluto, se obtuvieron 0,8 g de hidrocloruro de N3-2-dimetil-N3-[(1-[2-[4-(metiloxi)fenil]etil]piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-3-carboxamida hidratado.

- 50 p.f.: 132,5-136,5°C

Análisis elemental de C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

	C	H	N	Cl
Obtenido %	62,95	7,65	11,61	7,59
Calculado %	63,21	7,43	11,79	7,76

- 55 <sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 1,5-2,3 (m, 5H); 2,7-3,7 (m, 13H); 3,11 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,1-7,3 (m, 3H); 7,33 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9 Hz, 1H).

**Ejemplo 7**60 **Hidrocloruro de N-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 7)**(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

7a) Carboxilato de 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-etilo

(Compuesto III: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Z = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)

5 Se añadieron gota a gota carbonato potásico (33,6 g; 0,243 mol) y éter metílico de 2-bromoetilmetilo (46 ml; 0,49 mol) a una solución de éster etílico del ácido 1H(2H)-indazol-3-carboxílico (15,4 g; 0,0811 mol) en etanol absoluto (200 ml).

10 La mezcla de reacción se agitó durante 48 h. El disolvente se eliminó a continuación por evaporación a presión reducida. El residuo se absorbió en cloroformo y se lavó con agua 3 veces.

15 La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y, tras la filtración y evaporación del disolvente, se obtuvieron aprox. 10 g del compuesto en bruto. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando una mezcla 7:3 de n-hexano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron de este modo 4,5 g de carboxilato de 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-etilo.

20 <sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,50 (t, J = 6 Hz, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,91 (t, J = 6 Hz, 2H); 4,49 (q, J = 6 Hz, 2H); 5,13 (t, J = 6 Hz, 2H); 7,2-7,4 (m, 2H); 7,79 (d, J = 9 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 9 Hz, 1H).

7b) Cloruro de 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carbonilo

(Compuesto III: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Z = Cl)

25 El éster carboxilato de 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-etilo (preparado como se describe en el ejemplo 7a anterior) (4,26 g; 0,0171 mol) se hidrolizó en una solución acuosa (30 ml) de hidróxido sódico (1,16 g; 0,0291 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 6 N hasta que se completó la precipitación del ácido 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carboxílico que, tras la separación por filtración y secado en la estufa al vacío, estaba en forma de un sólido blanco (3,6 g) que se utilizó sin más purificación en la reacción siguiente.

35 Se añadió cloruro de tienilo (2,6 ml; 0,036 mol) a una suspensión de ácido 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carboxílico (3,6 g; 0,016 mol) en tolueno (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se absorbió dos veces en n-hexano. De este modo se obtuvieron 3,9 g de cloruro de 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carbonilo.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 3,29 (s, 3H); 3,84 (t, J = 6 Hz, 2H); 5,11 (t, J = 6 Hz, 2H); 7,1-7,4 (m, 2H); 7,74 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz, 1H).

7c) 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno

(Compuesto V: R3 = 4-F, R4 = H, m = 2, Q = Br)

45 Se añadieron lentamente 60,8 g de ácido bromhídrico al 47% (0,353 moles) a una solución de 2-(4-fluorofenil)etanol (20 g; 0,143 mol) en ácido sulfúrico concentrado (8,5 ml; 0,16 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de diclorometano.

50 La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con NaOH 1 N y agua y a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron aproximadamente 13 g de compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (n-hexano/acetato de etilo = 9/1). De este modo se obtuvieron 10,6 g de 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 3,13 (t, J = 9 Hz, 2H); 3,54 (t, J = 9 Hz, 2H); 6,9-7,3 (m, 4H).

7d) 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidina metanamina

(Compuesto XI: R3 = 4-F, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2)

60 Se disolvió N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenamina (17,9 g; 0,0879 mol) en etanol absoluto (100 ml) que contenía carbonato potásico anhidro (24,3 g; 0,176 mol) y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (preparado como se describe en el ejemplo 7c anterior) (18,0 g; 0,088 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se puso en suspensión en HCl 3 N (120 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

65 La fase acuosa ácida se lavó 4 veces con acetato de etilo, a continuación se alcalinizó a pH aprox. 13 con NaOH 6 N y, por último, se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>



anhidro y, después de la filtración, el disolvente se extrajo por evaporación a presión reducida para proporcionar 17,2 g de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidina metanamina.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,5 (m, 5H); 1,6-1,8 (m, 2H); 1,9-2,1 (m, 2H); 2,4-2,6 (m, 4H); 2,7-2,8 (m, 2H); 2,9-3,1 (m, 2H); 6,9-7,2 (m, 4H).

MS muestra 237 (MH<sup>+</sup>), 220 (pico básico).

#### 7e) Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carboxamida

1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidin metanamina (preparado como se describe en el ejemplo 7d anterior) (3,23 g; 0,0131 mol) y trietilamina (5,4 ml; 0,039 mol) se añadieron a una solución de cloruro de 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carbonilo (preparado como se describe en el ejemplo 7b anterior) (3,26 g; 0,0131 mol) en tolueno (50 ml).

La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaOH 0,1 N y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y, después de la filtración, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 4,7 g del compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> = 98/2/0,2).

El compuesto obtenido (1,5 g) se convirtió en el hidrocloruro correspondiente por disolución en acetato de etilo, tratamiento con un exceso de etanol hidroclórico 5 N a temperatura ambiente durante 3 h, eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida y por último cristalización en etanol absoluto.

De este modo se obtuvieron 0,6 g de hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 193,0-194,0°C

Análisis elemental de C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F·HCl

	C	H	N	Cl
Obtenido %	63,21	6,79	11,69	7,50
Calculado %	63,20	6,79	11,80	7,46

<sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,5-2,0 (m, 5H); 2,8-3,7 (m, 10H); 3,19 (s, 3H); 3,80 (t, J = 6 Hz, 2H); 4,88 (t, J = 6 Hz, 2H); 7,1-7,4 (m, 6H); 7,70 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9 Hz, 1H); 8,6-8,8 (m, 1H); 10,7-11,0 (s ancho, 1H).

### Ejemplo 8

#### Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 8)

(Compuesto I: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R<sub>5</sub>)-, R<sub>3</sub> = 4-F, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = H, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N, R<sub>6</sub>+R<sub>7</sub> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

#### 8a) Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

El compuesto se obtuvo como se describe en el ejemplo 7e) utilizando 4,0 g de cloruro del ácido de 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (preparado como se describe en el ejemplo 1b anterior) (0,021 mol), tolueno (100 ml), 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidina metanamina (7d) (4,8 g; 0,021 mol) y trietilamina (8,6 ml; 0,062 mol). Se obtuvieron 10,7 g del compuesto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> = 97/3/0,3).

El compuesto obtenido de este modo (4,1 g) se convirtió en el correspondiente hidrocloruro por disolución en etanol, tratamiento con un exceso de etanol hidroclórico 5 N a temperatura ambiente durante 3 h, eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida y por último cristalización en etanol absoluto/acetato de etilo.

Se obtuvieron de este modo 4,3 g de hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 208,0-209,0°C

Análisis elemental de C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>OF·HCl

	C	H	N	Cl
Obtenido %	64,00	6,54	12,89	8,34

Calculado % 64,10 6,55 13,00 8,23

<sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,6-2,0 (m, 5H); 2,8-3,7 (m, 10H); 4,32 (s, 3H); 7,1-7,4 (m, 6H); 7,69 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 9 Hz, 1H); 8,6-8,8 (m, 1H); 10,9-11,1 (s ancho, 1H).

## 5 Ejemplo 9

### **Hidrocloruro de 2-(2,4-difluorofenil)-N-({1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina (Compuesto nº 9)**

10 (Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = 2-F, R5+R6 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 2, p = 1, m = 2, Y = CH, W = N, R7 = H)

#### 9a) 1-{1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metanamina

15 (Compuesto XVI: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, R5+R6 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 2, p = 1)

Se añadieron N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenamina (11,3 g; 0,0558 mol) y trietilamina (9,3 ml, 0,066 mol) a una solución de cloruro de ácido de 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico (preparado como se describe en el ejemplo 1b anterior) (10,8 g; 0,0558 mol) en tolueno (150 ml).

20 La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se agitó a temperatura ambiente con HCl 3 N (80 ml) durante 5 h. La solución ácida se lavó 3 veces con acetato de etilo. A continuación se alcalinizó con NaOH 12 N. La fase acuosa alcalina se extrajo con diclorometano 3 veces.

25 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. A continuación se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron de este modo aproximadamente 16 g de compuesto en bruto, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> = 95/5/0,5).

30 Se obtuvieron 13,4 g de 1-{1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metanamina.

GC/MS (m/z) muestra 272, 159 (pico básico).

#### 9b) Metansulfonato de 2-(2,4-difluorofenil)etilo

35 (Compuesto V: R3 = 2-F, R4 = 4-F, m = 2, Q = CH<sub>3</sub>OSO<sub>2</sub>)

40 Se añadió lentamente una solución de ácido (2,4-difluorofenil)acético (15,0 g; 0,0871 mol) en éter etílico (100 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (6,58 g; 0,174 mol) en éter etílico (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y a continuación se llevó a temperatura ambiente. El hidruro en exceso se eliminó añadiendo HCl 1 N (150 ml). La fase ácida se separó y a continuación se extrajo 3 veces con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaOH 1 N, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, tras la filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida. De este modo se obtuvieron 6,4 g del compuesto deseado, y se utilizó sin purificación adicional para la reacción posterior.

45 Se añadieron cloruro de metansulfonilo (3,3 ml; 0,043 mol) y trietilamina (5,9 ml; 0,043 mol) a una solución de 2-(2,4-difluorofenil)etanol (6,4 g; 0,0426 mol) en diclorometano (100 ml). La solución se enfrió durante 1 h a 0°C y a continuación se llevó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató a continuación lavando, sucesivamente con ácido sulfúrico 5 N (20 ml), agua (50 ml), una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y agua (50 ml).  
50 La fase orgánica se secó a continuación sobre NaSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió dos veces en CCl<sub>4</sub>, obteniendo de este modo 6,42 g de metansulfonato de 2-(2,4-difluorofenil)etilo.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 2,92 (s, 3H); 3,07 (t, J = 6 Hz, 2H); 4,40 (t, J = 6 Hz, 2H); 6,7-6,9 (m, 2H); 7,1-7,3 (m, 1H).

#### 9c) Hidrocloruro de 2-(2,4-difluorofenil)-N-({1-[2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina

60 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,7 g; 0,027 mol) y 1-{1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metanamina (preparada como se describe en el ejemplo 9a) (6,73 g; 0,0247 mol) se añadieron a una solución de metansulfonato de 2-(2,4-difluorofenil)etilo (9b) (6,42 g; 0,0271 mol) en etanol absoluto (150 ml).

65 La mezcla se calentó a reflujo durante 30 h y a continuación se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó 3 veces con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron de este modo aprox. 15 g de compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> = 99/1/0,1). El compuesto obtenido de este modo (2,5 g) se convirtió en su hidrocloruro por disolución en etanol absoluto y tratamiento con un exceso de etanol hidroclórico 5 N durante

3 h. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo sólido se cristalizó en etanol/acetato de etilo, obteniendo 0,7 g de hidrocloreto de 2-(2,4-difluorofenil)-N-({1-[2-metil-2H-indazol-3-il]carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina.

5 p.f. = 108,0-110,0°C

Análisis elemental de C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OF<sub>2</sub>·HCl

	C	H	N	Cl
Obtenido %	61,68	5,97	12,46	8,00
Calculado %	61,53	6,06	12,48	7,90

10 <sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,0-2,2 (m, 5H); 2,8-3,3 (m, 8H); 3,4-4,9 (m, 2H); 4,17 (s, 3H); 7,0-7,5 (m, 5H); 7,62 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9 Hz, 1H); 9,1-9,5 (s ancho, 2H).

### Ejemplo 10

15 **Hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-N-({1-[2-metil-2H-indazol-3-il]carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina (Compuesto nº 10)**

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5+R6 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 2, p = 1, m = 2, Y = CH, W = N, R7 = H)

20

10a) Hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-N-({1-[2-metil-2H-indazol-3-il]carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina

El compuesto deseado se obtuvo como se describe en el ejemplo 9c) utilizando 4,10 g de 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (preparado como se describe en el ejemplo 7c anterior) (0,0201 mol), 5,0 g de 1-{{1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metanamina (preparada como se describe en el ejemplo 9a anterior) (0,018 mol), 2,77 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0201 mol) y 100 ml de etanol absoluto.

Se obtuvieron de este modo aproximadamente 7 g del compuesto en bruto, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> = 98/2/0,2). El compuesto obtenido (3,5 g) se convirtió en su hidrocloreto por disolución en etanol absoluto y tratamiento con exceso de etanol hidroclórico 5 N durante 3 h. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo sólido se cristaliza en etanol/éter diisopropílico, obteniéndose 2,5 g de hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-N-({1-[2-metil-2H-indazol-3-il]carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina.

30 p.f. = 198-199°C

35

Análisis elemental de C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>OF·HCl

	C	H	N	Cl
Obtenido %	64,14	6,54	13,00	8,24
Calculado %	64,10	6,55	13,00	8,23

40 <sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,1-2,2 (m, 5H); 2,7-3,3 (m, 8H); 3,4-4,9 (m, 2H); 4,17 (s, 3H); 7,1-7,4 (m, 6H); 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 9 Hz, 1H); 9,0-9,4 (s ancho, 2H).

### Ejemplo 11

45 **Hidrocloreto de N-etil-2-(4-fluorofenil)-N-({1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina (Compuesto nº 11)**

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5+R6 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 2, p = 1, m = 2, Y = CH, W = N, R7 = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)

50 11a) Hidrocloreto de N-etil-2-(4-fluorofenil)-N-({1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina

Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,71g; 0,0052 mol), yoduro de potasio (10 mg; 0,062 mmol) y bromuro de etilo (0,54 ml; 0,0072 mol) a una solución de 2-(4-fluorofenil)-N-({1-[(2-metil-2H-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}metil)etanamina (10a) (1,7 g; 0,0043 mol) en etanol absoluto (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h y a continuación se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se absorbió en cloroformo y se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto resultante (1,5 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/n-hexano/amoniaco = 96/4/0,2). El compuesto obtenido (0,5 g) se convirtió en su hidrocloreto por disolución en etanol absoluto y tratamiento con un exceso de etanol hidroclórico 5 N durante 3 h. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo sólido se cristalizó en etanol/acetato de etilo, obteniéndose 0,15 g de hidrocloreto de N-etil-2-(4-fluorofenil)-N-({1-[(2-metil-2H-

60

indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il)metil)etanamina.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 0,6-2,4 (m, 5H); 1,44 (t, J = 9 Hz, 3H); 2,7-3,7 (m, 12H); 4,28 (s, 3H); 6,9-7,4 (m, 6H); 7,46 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 9 Hz, 1H); 12,0-12,7 (s ancho, 2H).

5

MS muestra 423 (MH<sup>+</sup>), 159 (pico básico).

### Ejemplo 12

#### 10 N-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 12)

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 2-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N)

#### 15 12a) {1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-piperidin}metanamina

(Compuesto XI: R3 = 2-F, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Y = CH, W = N, n = 1, p = 2, m = 2)

20 Se preparó {1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-piperidin}metanamina según el procedimiento en el ejemplo 7d) utilizando como reactivos N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenamina (2,03 g; 10 mmol) y 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno (2,04 g; 10 mmol).

Se obtuvieron 1,42 g de 1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-piperidin metanamina.

25 <sup>1</sup>H-RMN (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,0-1,4 (m, 2H); 1,5-2,1 (m, 5H); 2,4-3,0 (m, 10H); 6,8-7,2 (m, 4H).

#### 12b) N-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

30 El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (880 mg; 4,5 mmol) y 1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-piperidin)metanamina (ejemplo 12a) (1,06 g; 4,5 mmol).

Se obtuvieron de este modo 350 mg de N-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil}-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-carboxamida.

35

p.f. = 128-130°C

Análisis elemental de C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	70,21	6,79	14,39
Calculado %	70,03	6,90	14,20

40

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,15-1,35 (m, 2 H) 1,50-1,83 (m, 3 H) 1,97 (t, J=10,82Hz, 2 H) 2,42-2,57 (m, 2 H) 2,77 (t, J=7,60 Hz, 2 H) 2,94 (d, J=10,82 Hz, 2 H) 3,25 (t, J=6,28 Hz, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 7,06-7,38 (m, 6 H) 7,67 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,54 (t, J=5,70 Hz, 1 H).

### 45 Ejemplo 13

#### **Hidrocloruro de 2-etil-N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil}-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 13)**

50 (Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N)

#### 13a) Éster metílico del ácido 2-etil-2H-indazol-3-carboxílico

55 (Compuesto X: R1 = H, R2 = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 1a) utilizando como reactivos el éster metílico del ácido 1H(2H)-indazol-3-carboxílico (7,4 g; 49,9 mmol) y bromuro de etilo (3,73 ml; 50 mmol).

60 Se obtuvieron 4,5 g de éster metílico del ácido 2-etil-2H-indazol-3-carboxílico.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 (t, J=7,3 Hz, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,62 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 1), 7,7-7,8 (m, 1), 7,9-8,1 (m, 1H).

13b) Cloruro de 2-etil-2H-indazol-3-carbonilo

(Compuesto III: R1 = H, R2 = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Z = Cl)

Se obtuvo el compuesto según el procedimiento descrito en el ejemplo 1b) utilizando como reactivo el éster metílico del ácido 2-etil-2H-indazol-3-carboxílico (ejemplo 13a) (4,0 g; 19,6 mmol).

Se obtuvieron de este modo 3,5 g de cloruro de 2-etil-2H-indazol-3-carbonilo.

<sup>1</sup>H-RMN (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,51 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 4,59 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 1), 7,7-7,8 (m, 1), 7,9-8,1 (m, 1H).

13c) Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il-metil}-2-etil-2H-indazol-3-carboxamida

El compuesto se obtuvo como se describe en el ejemplo 7e) utilizando cloruro de 2-etil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 13b) (1,05 g; 5,4 mmol) y 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidin metanamina (Ejemplo 7d) (1,1 g; 5,4 mmol).

Se obtuvieron 190 mg de hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 182-186°C

Análisis elemental de C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>OF·HCl

	C	H	N	Cl
Obtenido %	64,60	6,54	12,69	8,04
Calculado %	64,78	6,80	12,59	7,97

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,46 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,51-1,75 (m, 2 H) 1,91 (s. ancho, 3 H) 2,66-3,84 (m, 10 H) 4,68 (q, J= 7,27 Hz, 2 H) 7,08-7,39 (m, 6 H) 7,70 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,26 Hz, 1 H) 8,65 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 10,30 (s. ancho, 1 H).

**Ejemplo 14****Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 14)**

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 0, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N)

14a) 1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-amina

(Compuesto XI: R3 = 4-F, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Y = CH, W = N, n = 0, p = 2, m = 2)

Se añadió gota a gota benzaldehído (21,2 g; 0,2 mol) a una solución de 4-aminopiperidina (20 g; 0,2 mol) en tolueno (80 ml). La solución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y el residuo se absorbió dos veces con tolueno. Se obtuvieron de este modo 31 g de N-(fenilmetil)piperidina-4-amina, y se utilizó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Una alícuota de este producto (1,88 g; 10 mmol) se utilizó, según el procedimiento descrito en el ejemplo 7d), junto con 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (ejemplo 7c) (2,03 g; 10 mol).

De este modo se obtuvieron 1,3 g de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-amina y se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

14b) Hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

El compuesto se obtuvo como se describe en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (1,15 g; 5,8 mmol) y 1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-amina (ejemplo 14a) (1,1 g; 5,8 mmol).

Se obtuvieron de este modo 305 mg de hidrocloruro de N-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f.: 224-228°C

Análisis elemental de C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>OF·HCl

	C	H	N	Cl
Obtenido %	63,20	6,44	13,29	8,54
Calculado %	63,38	6,29	13,44	8,50

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,09 (s. ancho, 4 H) 2,72-3,83 (m, 8 H) 4,09 (s. ancho, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 7,08-7,26 (m, 3 H) 7,32 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 7,68 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,26 Hz, 1 H) 8,78 (s. ancho, 1 H) 10,63 (s. ancho, 1 H).

### Ejemplo 15

#### N-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 15)

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 0, p = 1, m = 2, Y = CH, W = N)

#### 15a) 1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-amina

(Compuesto XI: R3 = 4-F, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Y = CH, W = N, n = 0, p = 1, m = 2)

Se añadió gota a gota benzaldehído (21,2 g; 0,20 mol) a una solución de 3-aminopirrolidina (17,2 g; 0,20 mol) en tolueno (80 ml). La solución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y el residuo se extrajo dos veces con tolueno. Se obtuvieron de este modo 21 g de N-(fenilmetileno)pirrolidina-3-amina, y se utilizó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Una alícuota de este producto (1,7 g; 10 mmol) se utilizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7d), junto con 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (ejemplo 7c) (2,0 g; 10 mmol).

Se obtuvieron de este modo 1,4 g de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-amina, y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

#### 15b) N-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

El compuesto se obtuvo como se describe en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (1,3 g; 6,7 mmol) y 1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-amina (ejemplo 15a) (1,4 g; 6,7 mmol).

Se obtuvieron de este modo 235 mg de N-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 117-119°C

Análisis elemental de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	69,01	6,44	15,29
Calculado %	68,83	6,33	15,29

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,83 (dddd, J=13,01, 7,67, 5,70, 5,48 Hz, 1 H) 2,11-2,26 (m, 1 H) 2,53-2,82 (m, 7 H) 2,92 (dd, J=9,35, 7,31 Hz, 1 H) 4,27 (s, 3 H) 4,39-4,53 (m, 1 H) 7,03-7,13 (m, 2 H) 7,19 (ddd, J=8,33, 6,58, 0,88 Hz, 1 H) 7,25-7,35 (m, 3 H) 7,66 (ddd, J=8,50, 1,00, 0,80 Hz, 1 H) 7,71 (ddd, J=8,33, 1,17, 1,02 Hz, 1H) 8,64 (d, J=7,02 Hz, 1 H).

### Ejemplo 16

#### N-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 16)

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 0, p = 1, m = 2, Y = CH, W = N)

#### 16a) 1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-amina

(Compuesto XI: R3 = 4-F, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Y = CH, W = N, n = 0, p = 1, m = 2)

Se añadió gota a gota benzaldehído (21,2 g; 0,2 mol) a una solución de 3-aminopiperidina (20 g; 0,2 mol) en tolueno (80 ml). La solución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y el residuo se extrajo dos veces con tolueno. Se obtuvieron de este modo 29 g de N-(fenilmetileno)piperidina-3-amina, y se utilizó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Una alícuota de este producto (1,88 g; 10 mmol) se utilizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7d), junto con 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (ejemplo 7c) (2,0 g; 10 mmol).

5 Se obtuvieron de este modo 1,5 g de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-amina.

<sup>1</sup>H-RMN (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1,00-2,20 (m, 8 H), 2,40-2,90 (m, 7 H), 6,80-7,20 (m, 4 H)

16b) N-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

10 El compuesto se obtuvo como se describe en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (Ejemplo 1b) (1,13 g; 5,8 mmol) y 1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-amina (ejemplo 16a) (1,3 g; 5,8 mmol).

15 Se obtuvieron de este modo 335 mg de N-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]pirrolidin-3-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 194-197°C

Análisis elemental de C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O

20

	C	H	N
Obtenido %	69,31	6,64	14,79
Calculado %	69,45	6,62	14,73

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,38-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,92 (m, 2 H) 2,05-2,26 (m, 2 H) 2,56-2,62 (m, 2 H) 2,67-2,82 (m, 3 H) 2,95 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 3,94-4,13 (m, 1 H) 4,28 (s, 3 H) 7,00-7,11 (m, 2 H) 7,15-7,38 (m, 4 H) 7,67 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=8,30 Hz, 1 H).

25

**Ejemplo 17**

**2-metil-N-[(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 17)**

30 (Compuesto I: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R<sub>5</sub>)-, R<sub>3</sub> = 4-CF<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = H, R<sub>6</sub>+R<sub>7</sub> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N)

17a) 1-(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)metanamina

35 (Compuesto XI: R<sub>3</sub> = 4-CF<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, R<sub>6</sub>+R<sub>7</sub> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Y = CH, W = N, n = 1, p = 2, m = 2)

Se preparó 1-(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)metanamina según el procedimiento descrito en el ejemplo 7d) utilizando como reactivos N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetiliden-amina (2,36 g; 10 mmol) y 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benceno (2,5 g; 10 mmol).

40

Se obtuvieron 1,8 g de 1-(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)metanamina, y se utilizó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

17b) 2-metil-N-[(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-3-carboxamida

45

El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (1,28 g; 6,6 mmol) y 1-(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)metanamina (ejemplo 17a) (1,8 g; 6,6 mmol).

50 Se obtuvieron de este modo 415 mg de 2-metil-N-[(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)metil]-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 174-176°C

55 Análisis elemental de C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	64,71	6,29	12,59
Calculado %	64,85	6,12	12,60

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,14-1,34 (m, 2 H) 1,52-1,81 (m, 3 H) 1,97 (t, J=10,82 Hz, 2 H) 2,54 (t, J=8,00 Hz, 2 H) 2,83 (t, J=7,45 Hz, 2 H) 2,95 (d, J=11,11 Hz, 2 H), 3,25 (t, J=6,14 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,16-7,25 (m, 1 H) 7,27-7,35 (m, 1 H) 7,46 (d, J=8,18 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8,18 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,54 (t,

60

$J=5,70$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 18

#### 5 **N-{1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 18)**

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 2-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 0, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N)

#### 10 18a) 1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-amina

(Compuesto XI: R3 = 2-F, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Y = CH, W = N, n = 0, p = 2, m = 2)

15 El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 7d) utilizando como reactivos N-(fenilmetil) piperidina-4-amina (ejemplo 14a) (1,8 g; 10 mmol) y 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno (2,5 g; 10 mmol).

Se obtuvieron de este modo 1,3 g de 1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-amina, y se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

#### 20 18b) N-{1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

Se obtuvo el compuesto según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (1,14 g; 5,8 mmol) y 1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-amina (ejemplo 18 a) (1,3 g; 5,8 mmol).

25 De este modo se obtuvieron 188 mg de N-{1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 164-166°C

30 Análisis elemental de C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	69,61	6,59	14,59
Calculado %	69,45	6,62	14,73

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,64 (qd,  $J=11,55$ , 3,07 Hz, 2 H) 1,89 (d,  $J=11,98$  Hz, 2 H) 2,13 (t,  $J=10,96$  Hz, 2 H) 2,54 (t,  $J=8,48$  Hz, 2 H) 2,79 (t,  $J=7,60$  Hz, 2 H) 2,95 (d,  $J=11,69$  Hz, 2 H) 3,73-3,98 (m, 1 H) 4,27 (s, 3 H) 7,07-7,39 (m, 6 H) 7,66 (dt,  $J=8,70$ , 0,91 Hz, 1 H) 7,73 (dt,  $J=8,40$ , 0,91 Hz, 1 H) 8,48 (d,  $J=7,70$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 19

#### 40 **N-{2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-etil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 19)**

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 2, p = 2, m = 0, Y = N, W = CH)

#### 45 19a) N-(2-aminoetil)4-(4-fluorofenil)piperidina

(Compuesto II: R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R3 = 4-F, R4 = H, Y = N, W = CH, n = 2, p = 2, m = 0)

50 Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,61 g; 11,7 mmoles) en pequeñas porciones a una solución que contenía 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,05 g; 5,85 mmol) en acetona anhidra (25 ml). A continuación una solución de (2-bromoetil)ftalamida (164 g; 6,44 mmol) en acetona anhidra (25 ml) a la mezcla mientras se agitaba a temperatura ambiente. Al final de la adición (30 min.) la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 h.

55 Al final de la reacción la mezcla se enfrió y se filtró. La solución residual se diluyó a continuación con acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con HCl 1,5 N (3 x 20 ml). Las fases ácidas combinadas se lavaron con acetato de etilo (2 x 10 ml) a continuación se analizaron a fondo con NaOH 3 N y se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida.

60 El residuo obtenido (607 mg) se disolvió a continuación en metanol (11 ml) y se trató con hidrazina monohidratada (2 ml; 41 mmol) a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se extrajo varias veces con NaOH 3 N (5 x 15 ml). La fase orgánica se volvió a continuación anhidra con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida.

Se obtuvieron de este modo 400 mg de N-(2-aminoetil)-4-(4-fluorofenil)piperidina y se utilizó para la reacción



siguiente sin purificación adicional.

**19b) N-{2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-etil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida**

5 El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (240 mg; 1,22 mol) y N-(2-aminoetil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (ejemplo 19a) (400 mg).

Se obtuvieron de este modo 190 mg de N-{2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-etil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

10 p.f. = 105-107°C

Análisis elemental de C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	69,21	6,62	14,99
Calculado %	69,45	6,62	14,73

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,55-1,83 (m, 4 H) 2,05-2,19 (m, 2 H) 2,53-2,56 (m, 0 H) 2,59 (t, J=6,58 Hz, 2 H) 3,06 (d, J=11,40 Hz, 2 H) 3,42-3,58 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 7,11 (t, J=8,92 Hz, 2 H) 7,17-7,37 (m, 5 H) 7,68 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,37 (t, J=5,41 Hz, 1 H)

20 **Ejemplo 20**

**N-{3-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]propil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 20)**

25 (Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 3, p = 2, m = 0, Y = N, W = CH)

**20a) N-(3-aminopropil)-4-(4-fluorofenil)piperidina**

30 (Compuesto II: R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R3 = 4-F, R4 = H, Y = N, W = CH, n = 3, p = 2, m = 0)

El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 19a) utilizando como reactivos 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,10 g; 6,14 mol) y N-(3-bromopropil)ftalimida (1,82 g; 6,78 mmol).

35 De este modo se obtuvieron 1,6 g de N-(3-aminopropil)-4-(4-fluorofenil)piperidina, y se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

**20b) N-{3-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]propil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida**

40 El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (236 mg; 1,21 mol) y N-(3-aminopropil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (ejemplo 20a) (550 mg).

Se obtuvieron de este modo 120 mg de N-{3-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]propil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

45 p.f. = 136-140°C

Análisis elemental de C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	69,91	6,72	14,29
Calculado %	70,03	6,90	14,20

50 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,26 (qd, J=12,9, 3,6 Hz, 2 H) 1,57 (bd, J = 12,9 Hz, m, 2 H) 1,84 (q, J = 5,7 Hz, 2 H) 1,94 (dt, J=11,7, 1,5 Hz, 2 H) 2,31 (tt, J=12,9, 4,4 Hz, 1 H) 2,58 (t, J=5,7 Hz, 2H) 3,39 (bd, J = 11,7 Hz, 2 H) 3,70 (q, J = 5,4 Hz, 2 H) 4,46 (s, 3 H) 6,58 (dd, J=8,4, 5,4 Hz, 2 H) 6,2 (t, J = 8,7 Hz, 2H) 7,15-7,25 (m, 1 H) 7,3-7,4 (m, 1H), 7,81 (t, J=8,7 Hz, 2 H) 8,4 (bs, 1 H).

55 **Ejemplo 21**

**N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 21)**

60 (Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = H, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 0, p = 2, m = 1, Y = CH, W = N)

21a) 1-bencilpiperidina-4-amina

(Compuesto XI: R3 = H, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, Y = CH, W = N, n = 0, p = 2, m = 1)

5 El compuesto se preparó utilizando el compuesto descrito en el ejemplo 7d) utilizando como reactivos N-[fenilmetileno]piperidina-4-amina (ejemplo 14a) (1,88 g; 10 mmol) y bromuro de bencilo (1,7 g; 10 mol).

10 Se obtuvieron de este modo 1,7 g de 1-bencilpiperidina-4-amina, y se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

21b) N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

15 El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (1,74 g; 8,9 mmol) y 1-bencilpiperidina-4-amina (ejemplo 21a) (1,7 g; 8,9 mmol).

Se obtuvieron de este modo 460 mg de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

20 p.f. = 167-169°C

Análisis elemental de C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	72,21	7,02	16,09
Calculado %	72,39	6,94	16,08

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,66 (dq, J=11,80, 2,90 Hz, 2 H) 1,82-1,94 (m, 2 H) 2,09 (t, J=10,67 Hz, 2 H) 2,83 (d, J=11,69 Hz, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 3,76-3,95 (m, 1 H) 4,27 (s, 3 H) 7,19 (ddd, J=8,18, 6,87, 1,02 Hz, 1 H) 7,24-7,38 (m, 6 H) 7,66 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=7,89 Hz, 1 H).

**Ejemplo 22**

30

**N-{1-[3-(4-fluorofenil)propil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 22)**

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = H, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 0, p = 2, m = 3, Y = CH, W = N)

35

22a) 1-[3-(4-fluorofenil)propil]piperidin-4-amina

(Compuesto XI: R3 = 4-F, R4 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, Y = CH, W = N, n = 0, p = 2, m = 3)

40 El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 7d) utilizando como reactivos N-(fenilmetileno)piperidin-4-amina (Ejemplo 14a) (1,9 g; 10 mol) y 1-(3-bromopropil)-4-fluorobenceno (2,2 g; 10 mmol).

Se obtuvieron de este modo 1,8 g de 1-[3-(4-fluorofenil)propil]piperidin-4-amina, y se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

45

22b) N-{1-[3-(4-fluorofenil)propil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

50 El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) cloruro de utilizando como reactivos 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (1,49 g; 7,6 mmol) y 1-[3-(4-fluorofenil)propil]piperidin-4-amina (ejemplo 22a) (1,8 g; 7,6 mmol).

De esta manera se obtuvieron 165 mg de N-{1-[3-(4-fluorofenil)propil]piperidin-4-il}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

55 p.f. = 162-165°C

Análisis elemental de C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O

	C	H	N
Obtenido %	69,91	6,79	14,19
Calculado %	70,03	6,90	14,20

60 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,55-1,79 (m, 4 H) 1,88 (d, 2 H) 2,01 (t, J=10,82 Hz, 2 H) 2,28 (t, J=7,16 Hz, 2 H) 2,58

(t,  $J=7,60$  Hz, 2 H) 2,86 (d,  $J=11,69$  Hz, 2 H) 3,71-3,96 (m, 1 H) 4,27 (s, 3 H) 7,09 (t,  $J=8,92$  Hz, 2 H) 7,15-7,35 (m, 4 H) 7,66 (d,  $J=8,48$  Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,48$  Hz, 1 H) 8,47 (d,  $J=7,60$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 23

#### N-({1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida (Compuesto nº 23)

(Compuesto I: R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = -C(O)N(R5)-, R3 = 4-F, R4 = 2-F, R5 = H, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, n = 1, p = 2, m = 2, Y = CH, W = N)

#### 23a) {1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-piperidina}metanamina

Compuesto XI: R3 = 4-F, R4 = 2-F, R6+R7 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, Y = CH, W = N, n = 1, p = 2, m = 2)

La {1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-piperidina}metanamina se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7d) utilizando como reactivos N-hexahidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenamina (2,0 g; 10 mmol), y 1-(2-bromoetil)-2,4-difluorobenceno (2,2 g; 10 mol).

Se obtuvieron 1,9 g de {1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-piperidina}metanamina, y se utilizó sin purificación adicional para la siguiente reacción.

#### 23b) N-({1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

El compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 7e) utilizando como reactivos cloruro de 2-metil-2H-indazol-3-carbonilo (ejemplo 1b) (1,45 g; 7,4 mmol) y {1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-piperidina}metanamina (ejemplo 23 a) (1,9 g; 7,4 mmol).

De este modo se obtuvieron 350 mg de N-({1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida.

p.f. = 122-126°C

Análisis elemental de C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	N
Obtenido %	66,81	6,39	13,39
Calculado %	66,97	6,35	13,58

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,23 (qd,  $J=11,79$ , 3,51 Hz, 2 H) 1,48-1,80 (m, 3 H) 1,96 (t,  $J=10,96$  Hz, 2 H) 2,47 (t,  $J=7,50$  Hz, 2 H) 2,74 (t,  $J=7,45$  Hz, 2 H) 2,93 (d,  $J=11,40$  Hz, 2 H) 3,25 (t,  $J=6,28$  Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 6,95-7,04 (m, 1 H) 7,09-7,25 (m, 2 H) 7,27-7,42 (m, 2 H) 7,67 (d,  $J=8,77$  Hz, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,18$  Hz, 1 H) 8,54 (t,  $J=5,70$  Hz, 1 H).

### Farmacología

#### Prueba A

La unión al receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> se efectuó utilizando, como material de partida, un preparado de membranas de homogeneizado de corteza cerebral de rata, preincubado durante 15 minutos a 37°C y pretratado con prazosina 100 nM y pirilamina 100 nM para evitar la unión de [3H]-cetanserina a los receptores α<sub>1</sub> adrenérgico y H1 histaminérgico.

Se llevaron a cabo estudios de desplazamiento utilizando [3H]-cetanserina 1 nM como radioligando. Esta concentración se seleccionó basándose en estudios de saturación utilizando varias concentraciones de radioligando (desde 0,04 nM a 10 nM) que permiten obtener un B<sub>máx</sub> de 709,9 nM y una K<sub>d</sub> de 1,7 nM.

La unión no específica se midió en presencia de metisergida 10 μM. El ensayo se realizó en tampón Tris-HCl 50 nM (pH 7,4 a 37°C), con incubación durante 2 horas a 37°C. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO, a continuación se diluyeron en tampón (concentración de DMSO final 0,01%) y se colocaron en placas de 96 pocillos. Se utilizaron metisergida y/o cetanserina como compuestos de referencia.

La unión se inicia mediante la adición de 200 μl de homogeneizado (450 μg/ml de contenido de proteína); tras la incubación, se filtraron las membranas en filtros de fibra de vidrio (GF/B) (Unifilter, Packard) tratados con polietilenimina al 0,3%. A continuación se lavaron los filtros con solución tampón y se secaron en la estufa durante 30 minutos a 45°C. El líquido de centelleo se añadió a cada pocillo, y 10 horas después se midió la radioactividad durante 1 minuto utilizando un TopCount (Packard). Los compuestos de ensayo se probaron por duplicado a 8 concentraciones (desde 10<sup>-12</sup> hasta 10<sup>-5</sup> M).

Se calcularon los valores de CI50 para cada compuesto utilizando análisis de regresión no lineal (programa informático GraphPad PRISM) y las constantes de inhibición  $K_i$  se determinaron utilizando la ecuación descrita por Cheng Y. y Prusoff W.H. (1973) "Relationship between the inhibition constant ( $K_i$ ) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I50) of an enzyme reaction" *Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108.

#### Prueba B

La unión al receptor 5-HT<sub>1A</sub> de serotonina se efectuó utilizando métodos normalizados descritos en Martin G.R. y Humphrey P.P.A. (1994) "Receptor for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature" *Neuropharmacol.* 33: 261-273 y en May J.A., McLaughlin M.A., Sharif N.A., Hellberg M.R. y Dean T.R. (2003) "Evaluation of the ocular hypotensive response of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor ligands in conscious ocular hypertensive cynomolgus monkeys" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306(1): 301-309. Se utilizaron como material de partida células CHO recombinantes para la expresión de la enzima humana y metergolina como compuesto de referencia. Los compuestos de ensayo se probaron por duplicado a una concentración única de 1  $\mu$ M.

La unión al receptor 5-HT<sub>1B</sub> de serotonina se efectuó utilizando métodos normalizados descritos en Hoyer D., Engel G. y Kalkman H.O. (1985) "Characterization of the 5-HT<sub>1B</sub> recognition site in rat brain: binding studies with (-)[125I]iodocyanopindolol" *Eur. J. Pharmacol.* 18: 1-12. Se utilizó como material de partida un homogeneizado de la corteza cerebral de rata Wistar y serotonina como compuesto de referencia. Los compuestos de ensayo se probaron por duplicado a una única concentración de 1  $\mu$ M.

La unión del receptor 5-HT<sub>1D</sub> de serotonina se efectuó utilizando metodología normalizada descrita en: Heuring R.E. y Peroutka S.J. (1987) "Characterization of a novel 3H-5-hydroxytryptamine binding site subtype in bovine brain membranes" *J. Neurosci.* 7(3): 894-903. Se utilizó como material de partida un homogeneizado de *caudatum* cerebral bovino, y serotonina como compuesto de referencia. Los compuestos de ensayo se probaron por duplicado a una única concentración de 1  $\mu$ M.

La unión al receptor 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina humano se efectuó mediante la metodología normalizada descrita en Bonhaus D.W., Bach C., De Souza A., Salazar F.H., Matsuoka B.D., Zuppan P., Chan H.W., Eglen R.M. (1995) "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> (5-HT<sub>2B</sub>) receptor gene products: comparison with 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors" *Br. J. Pharmacol.* 115(4): 622-628; y Saucier C., Albert P.R. (1997) "Identification of an endogenous 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor in NIH-3T3 cells: agonist-induced down-regulation involves decreases in receptor RNA and number" *J. Neurochem.* 68(5): 1998-2011. Los compuestos de ensayo se probaron por duplicado a una única concentración de 1  $\mu$ M y a continuación a seis concentraciones para encontrar los valores de pKi de cada uno de los compuestos.

La unión al receptor 5-HT<sub>2B</sub> de serotonina se efectuó utilizando la metodología normalizada descrita en Bonhaus D.W., Bach C., De Souza A., Salazar F.H., Matsuoka B.D., Zuppan P., Chan H.W., Eglen R.M. (1995) "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> (5-HT<sub>2B</sub>) receptor gene products: comparison with 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors" *Br. J. Pharmacol.* 115: 622-628. Se utilizaron como material de partida células recombinantes CHO-K1 para la expresión de la enzima humana y cetanserina como compuesto de referencia. Se probaron por duplicado los compuestos de ensayo a una única concentración de 1  $\mu$ M.

La unión del receptor 5-HT<sub>2C</sub> de serotonina se efectuó utilizando la metodología normalizada descrita en Wolf W.A. y Schutz J.S. (1997) "The serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor is a prominent serotonin receptor in basal ganglia: evidence from functional studies on serotonin-mediated phosphoinositide hydrolysis" *J. Neurochem.* 69: 1449-1458. Se utilizaron como material de partida células recombinantes CHO-K1 y SB242084 como compuesto de referencia. Los compuestos de ensayo se probaron por duplicado a una única concentración de 1  $\mu$ M y a continuación a 6 concentraciones para encontrar los valores pKi de cada uno de los compuestos.

La unión al receptor 5-HT<sub>3</sub> de serotonina se efectuó utilizando metodología normalizada descrita en: Boess F.G., Steward L.J., Steele J. A., Liu D., Reid J., Glencorse T.A. y Martin I.L. (1997) "Analysis of the ligand binding site of the 5-HT<sub>3</sub> receptor using site-directed mutagenesis: importance of glutamate 106" *Neuropharmacology* 36: 637-647 y en Millerk W.E., Fletcher P.W. y Teitler M. (1992) "Membrane-bound and solubilized brain 5-HT<sub>3</sub> receptor: improved radioligand binding assay using bovine area postrema or rat cortex and the radioligand [3H]GR65630, [3H]BRL43694, and [3H]LY278584" *Synapse* 11: 58-66. Se utilizaron como material de partida células recombinantes HEK293 para la expresión de la enzima humana y MDL-72222 como compuesto de referencia. Los compuestos de la prueba se probaron por duplicado a una única concentración de 1  $\mu$ M.

La unión al receptor 5-HT<sub>4</sub> de serotonina se efectuó utilizando metodología normalizada descrita en: Grossman C.J., Kilpatrick G.J. y Bunce K.T. (1993) "Development of a radioligand binding assay for 5-HT<sub>4</sub> receptors in guinea-pig and rat brain" *Br. J. Pharmacol.* 109: 618-624. Se utilizó un homogeneizado de cuerpo estriado cerebral de cobaya como material de partida, y RS-23597190 como compuesto de referencia. Los compuestos de ensayo se probaron por duplicado a una única concentración de 1  $\mu$ M.

La selectividad de los compuestos de la prueba para el receptor 5-HT<sub>4(b)</sub> de células recombinantes humanas se determinó utilizando un procedimiento derivado de la metodología normalizada descrita en Mialet J., Berque-Bestel I., Eftekhari P., Gastineau M., Giner M., Dahmoune Y., Donzeau-Gouge P., Hoebeke J., Langlois M., Sicsic S., Fischmeister R. y Lezoualc'h F. (2000) "Isolation of the serotonergic 5-HT<sub>4(e)</sub> receptor from human heart and comparative analysis of its pharmacological profile in C6-gliial and CHO cell lines" *Br. Pharmacol.* 129: 771-781.

La unión al receptor 5-HT<sub>4(b)</sub> se efectuó utilizando un preparado de células recombinantes HEK293 para el receptor 5-HT<sub>4(b)</sub> humano como material de partida. El día del experimento, un granulado celular almacenado a -80°C se descongeló y se mantuvo en hielo. El granulado se homogeneizó a continuación en tampón (Tris-HCl 25 mM pH 7,4; EDTA 0,1 mM) y la suspensión se centrifugó a 30.000 g durante 20 minutos. El granulado se lavó tres veces en tampón de lavado y por último se volvió a poner en suspensión en tampón de incubación (Tris-HCl 25 mM pH 7,4; EDTA 0,5 mM; MgSO<sub>4</sub> 10 mM) a una concentración final de aprox. 6 x 10<sup>5</sup> células/ml. Se realizaron estudios de desplazamiento utilizando [3H]-GR113808 0,2 nM como radioligando. Esta concentración se seleccionó basándose en estudios de saturación que utilizan varias concentraciones de radioligando (desde 0,02 nM hasta 2,5 nM). Se midió la unión inespecífica en presencia de Piboserod 10 µM. El ensayo se realizó en un volumen total de 250 µl de tampón Tris-HCl 25 mM pH 7,4; EDTA 0,5 mM; MgSO<sub>4</sub> 10 mM con incubación durante 2 horas a 27°C. Los compuestos de la prueba se disolvieron en DMSO y a continuación se diluyeron en tampón (concentración final de DMSO igual a 0,01%) y se colocaron en placas de 96 pocillos. Se utilizó Piboserod como compuesto de referencia. La unión se inició mediante adición de 200 µl de homogeneizado celular (35-92 µg/ml de contenido en proteína); tras la incubación, se filtraron las membranas en filtros de fibra de vidrio (GF/B) (Unifilter, Packard) tratados con polietilimina al 0,1%. A continuación se lavaron los filtros con tampón y se secaron en la estufa durante 30 minutos a 45°C. Se añadió líquido de centelleo a cada pocillo, y 16 horas después se midió la radioactividad durante 1 minuto utilizando un TopCount (Packard). Se determinó la concentración de proteína utilizando el método BCA (Pierce) con BSA como patrón. Se probaron por duplicado los compuestos de la prueba a 8 concentraciones (desde 10<sup>-12</sup> hasta 10<sup>-5</sup> M), se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> para cada compuesto utilizando análisis de regresión no lineal (programa informático GraphPad PRISM) y las constantes de inhibición K<sub>i</sub> se determinaron utilizando la ecuación descrita por Cheng Y. y Prusoff W.H. (1973) "Relationship between the inhibition constant (K<sub>i</sub>) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I<sub>50</sub>) of an enzyme reaction" *Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108.

La unión al receptor 5-HT<sub>5(A)</sub> de serotonina se efectuó utilizando la metodología normalizada descrita en Rees S., den Daas I., Foord S., Goodson S., Bull D., Kilpatrick G. y Lee M. (1994) "Cloning and characterization of the human 5-HT<sub>5A</sub> serotonin receptor" *FEBS Lett.* 355:242-246. Se utilizaron como material de partida las células recombinantes CHO-K1 para la expresión de la enzima humana y metiotepina como compuesto de referencia. Los compuestos de la prueba se probaron por duplicado a una única concentración de 1 µM.

La unión al receptor 5-HT<sub>6</sub> de serotonina se efectuó utilizando la metodología descrita en Monsma F.J. Jr., Shen Y., Ward R.P., Hamblin M.W. y Sibley D.R. (1993) "Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs" *Mol. Pharmacol.* 43: 320-327. Se utilizaron como material de partida células recombinantes HeLa para la expresión del receptor humano y metiotepina como compuesto de referencia. Los compuestos de la prueba se probaron por duplicado a una única concentración de 1 µM.

La unión al receptor 5-HT<sub>7</sub> de serotonina se efectuó utilizando la metodología normalizada descrita en Roth B.L., Craigio S.C., Choudhary M.S., Uluer S., Monsma F.J. Jr., Shen Y., Meltzer H.Y. y Sibley D.R. (1994) "Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268: 1403-1410 y en Shen Y., Monsma F. J. Jr., Metcalf M.A., José P.A., Hamblin M.W. y Sibley D.R. (1993) "Molecular cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine 7 serotonin receptor subtype" *J. Biol. Chem.* 268: 18200-18204. Se utilizaron como material de partida las células recombinantes CHO para la expresión del receptor humano y metiotepina como compuesto de referencia. Los compuestos de la prueba se probaron por duplicado a una única concentración de 1 µM.

La unión al transportador de serotonina se efectuó utilizando la metodología normalizada descrita en Shearman L.P., McReynolds A.M., Zhou F.C., Meyer J.S. (1998) "Relationship between [125I]RTI-55-labeled cocaine binding sites and the serotonin transporter in rat placenta" *Am. J. Physiol.* 275(6 Pt. 1): C1621-1629 y en Wolf W.A. y Khun D.M. (1992) "Role of essential sulfhydryl groups in drug interactions at the neuronal 5-HT transporter. Differences between amphetamines and neuronal 5-HT uptake inhibitors" *J. Biol. Chem.* 267(29): 20820-20825. Se utilizaron como material de partida células recombinantes HEK293 para la expresión del sistema de transporte humano y fluoxetina como compuesto de referencia. Los compuestos de la prueba se probaron por duplicado a una única concentración de 1 µM.

El ensayo celular de incorporación de serotonina se efectuó utilizando metodología normalizada descrita en Gu H., Wall S. y Rudnick G. (1994) "Stable expression of biogenic amine transporter reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence" *J. Biol. Chem.* 269(10): 7124-7130. Se utilizaron células HEK293 y fluoxetina como compuesto de referencia. Se probaron los compuestos de la prueba por duplicado a una única concentración de 10 µM.

Prueba C

Se utilizaron ratones CD-1 macho que pesaron 25 a 30 g para la prueba del tic de cabeza en el ratón. Los animales se trataron por vía intraperitoneal con los compuestos de la prueba (5 mg/kg) en suspensión en metilcelulosa (MTC). Los animales de referencia se trataron solo con el vehículo (MTC) por la misma vía.

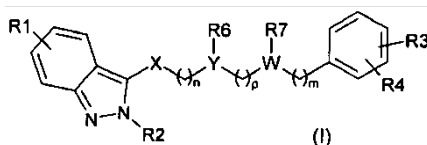
5 Media hora después del tratamiento con los compuestos de la prueba, se administró a los animales una inyección intraperitoneal de 5-hidroxitriptófano (5-HTP; 300 mg/kg), precursor de serotonina, con el fin de provocar "tics de cabeza", una agitación característica de la cabeza provocada en los animales por el aumento de las concentraciones centrales de serotonina.

10 El número de tics de cabeza, que constituye el parámetro de evaluación de la respuesta serotoninérgica, se midió en el intervalo entre 24 y 26 minutos tras la administración de 5-HTP.

15 Como se muestra en la figura 1, los compuestos de la invención provocan una reducción en el número de tics de cabeza en comparación con los animales tratados con únicamente MTC, lo que demuestra la capacidad para antagonizar los efectos serotoninérgicos provocados por la administración de 5-HTP.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula general (I):



en la que

X es -C(O)N(R5)-;

Y es CH o N;

W es CH o N;

con la condición de que por lo menos uno de entre Y y W sea un átomo de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de entre 1, 2 y 3;

m es un número entero seleccionado de entre 0, 2 y 3;

p es un número entero seleccionado de entre 1 y 2;

R1 es H, metil o metoxi;

R2 es metilo, etilo, isopropilo o metoxietilo;

R3 es H, 4-hidroxi, 4-metoxi, 3-cloro o 4-fluoro;

R4 es H o 2-fluoro;

R5 es H, metilo, metoxi o, junto con R6, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina;

R6, junto con R5 o R7, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado de entre el grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina;

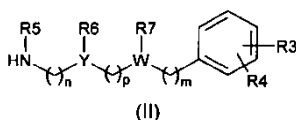
R7 es H, etilo, feniletilo, 4-fluorofeniletilo, 2,4-difluorofeniletilo o, junto con R6, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es -C(O)N(R5)-, Y es CH; W es N; n es un número entero seleccionado de entre 1 y 2; m es 2; p es un número entero seleccionado de entre 1 y 2; R1 es H o metoxi; R2 es metilo o metoxietilo; R3 es H, 4-hidroxi, 4-metoxi o 4-fluoro; R4 es H o 2-fluoro; R5 es H o, junto con R6, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina; R6, junto con R5 o R7, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina; R7 es H, etilo, o, junto con R6, forma un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina.

3. Procedimiento para preparar (i) un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I) en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, X, Y, W, n, p y m tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1, o (ii) una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable,

caracterizado porque comprende:

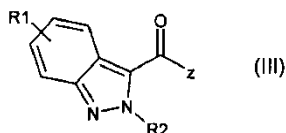
1a) la condensación de una amina de fórmula (II)



en la que

Y, W, R3, R4, R5, R6, R7, n, m y p tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1, con un derivado de un ácido indazolcarboxílico de fórmula (III)

5



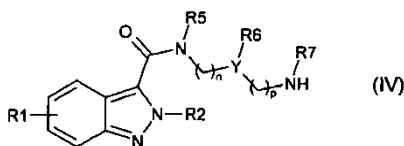
en la que

10 R1 y R2 tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1, y

Z se selecciona del grupo que comprende un átomo de halógeno, preferentemente Cl o Br, un grupo OR y OC(O)R, en el que R es un grupo alquilo lineal o ramificado, que presente de 1 a 6 átomos de carbono,

15 para proporcionar un compuesto de 2-alquil-indazol de fórmula general (I) en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, X, Y, W, n, p y m tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1; o

1b) la reacción de una amina de fórmula general (IV):



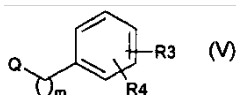
20

en la que

R1, R2, R5, R6, R7, Y, n y p tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1,

25

con un compuesto de fórmula general (V):



30

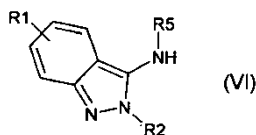
en la que

R3, R4 y m tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1, y

35 Q es un grupo saliente seleccionado del grupo que comprende un átomo de halógeno, preferentemente Cl o Br, un grupo mesilato (MeSO<sub>3</sub>-) y un grupo tosilato (p-MePhSO<sub>3</sub>-),

para proporcionar un compuesto de 2-alquil-indazol de fórmula general (I) en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, X, Y, W, n, p y m tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1; o

40 1c) la condensación de una amina de fórmula general (VI):



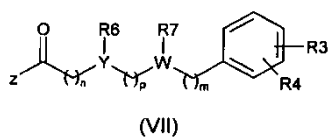
en la que

45

R1, R2 y R5 presentan los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1,

con un derivado de un ácido carboxílico de fórmula general (VII):





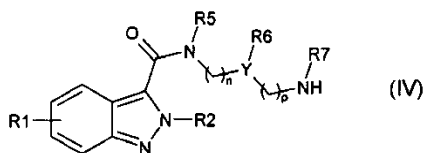
en la que

- 5 R3, R4, R6, R7, Y, W, n, m y p presentan los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1, y  
Z tiene los significados establecidos anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (III)

10 para proporcionar un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula general (I) en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, X, Y, W, n, p y m tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1; y

- 2) la formación opcional de una sal de adición de ácido de un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula general (I) así obtenido con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

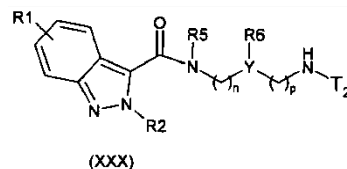
15 4. Compuesto intermedio de fórmula (IV):



en la que

- 20 R1, R2, R5, R6, R7, Y, n y p tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1.

5. Compuesto intermedio de fórmula general (XXX):



25 en la que

- 30 R1, R2, n y p tienen los significados establecidos anteriormente en la reivindicación 1,  
T<sub>2</sub> es H, un grupo protector (P) seleccionado del grupo que comprende metilcarbamato de 9-fluorenilo, terc-butilcarbamato, alilcarbamato, N-bencilo y N-bencilideno, o un grupo R-CO en el que R es alquilo C<sub>1-3</sub>,  
35 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, conjuntamente, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que comprende pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina y piperazina, e  
Y es CH.

40 6. Composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I) en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, X, Y, W, n, p y m tienen los significados establecidos en la reivindicación 1, o una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

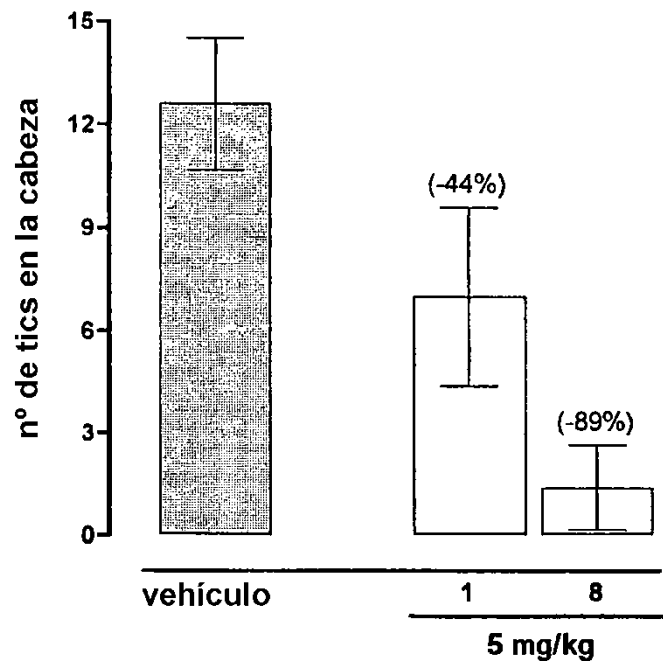
45 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque comprende una cantidad de compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I), o de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, de manera que proporcione un nivel de administración de 0,0001 a 100 mg/kg/día.

50 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende una cantidad de compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I), o de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, de manera que proporcione un nivel de administración de 0,001 a 50 mg/kg/día.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque comprende una cantidad de

compuesto de 2-alkil-indazol de fórmula (I), o de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, de manera que proporcione un nivel de administración de 0,01 a 10 mg/kg/día.

- 5 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, para el tratamiento de un estado patológico seleccionado de entre el grupo que comprende trastornos del sueño, esquizofrenia, ansiedad, trastornos de los músculos lisos tanto del sistema gastrointestinal como del sistema cardiovascular.



**Fig. 1**