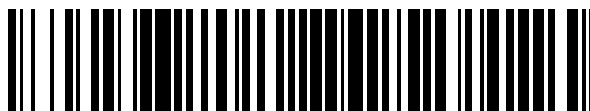


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 534**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61K 31/5517** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11708766 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2556074**

54 Título: **Compuesto indazol tricíclico, procedimiento de preparación y composición farmacéutica que contiene el mismo**

30 Prioridad:

**08.04.2010 EP 10159346**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.03.2015**

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;  
GARRONE, BEATRICE;  
MAGARO', GABRIELE y  
MANGANO, GIORGINA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 532 534 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

Compuesto indazol tricíclico, procedimiento de preparación y composición farmacéutica que contiene el mismo.

5 La presente invención se refiere a compuestos indazol tricíclicos nuevos, a un procedimiento e intermediarios para la preparación del mismo, a una composición farmacéutica que contiene y a la utilización del mismo.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos indazol tricíclicos nuevos que tienen una afinidad selectiva para los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, útiles en el tratamiento de algunas patologías que implican a los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, por ejemplo, algunos trastornos del sistema nervioso central, así como trastornos de los músculos lisos, ya sea del sistema gastrointestinal o bien del sistema cardiovascular. La actividad sobre dichos receptores también es útil para regular la presión intraocular y, en consecuencia, para el tratamiento de glaucoma.

## Estado de la técnica

15 El receptor de serotonina 2A (5-HT<sub>2A</sub>) es un receptor acoplado a 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 del todo claro. Se conoce que la activación de este receptor, vía la proteína G acoplada a éste, provoca la activación de varias enzimas, como la fosfolipasa C (con la consecuente hidrólisis de fosfatidilinositol difosfato y la producción de inositol trifosfato) o la fosfolipasa A2 (que provoca la liberación de ácido araquidónico).  
20 La respuesta del receptor provoca, además, un flujo de iones de calcio (Ca<sup>2+</sup>) hacia dentro de la célula y la activación de proteínas funcionales tales como la proteína quinasa C. El receptor está presente en el sistema nervioso central, en las células de los músculos lisos vasculares y gastrointestinales y en las plaquetas.

25 La publicación de patente internacional WO2008061688 describe compuestos 2-alquil-indazol que tienen una actividad selectiva sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> y, en relación con los múltiples subtipos de receptores, compuestos que tienen una afinidad preferente con los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en comparación con los receptores 5-HT<sub>2C</sub>.

30 Se conocen otros compuestos que tienen una afinidad preferente para el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, tales como, por ejemplo, pimavanserin (ACP-103) que está en ensayos clínico de fase III para el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson, y eplivanserin (SR46349) y volinanserin (M100907), ambos en ensayos clínicos de fase III para insomnio.

35 Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> están involucrados en algunos trastornos del sistema nervioso central como, por ejemplo, trastornos del sueño (Popa D. *et al.*, J Neurosci. 2005; 25(49): 11231-11238), esquizofrenia (Kapur S *et al.*, Am J Psychiatry. 1996; 153: 466-476) y ansiedad (Van Oekelen D *et al.*, Life Sci. 2003; 72(22): 2429-2449) así como trastornos de los músculos lisos, ya sea del sistema gastrointestinal (Briejer MR *et al.*, Neurogastroenterol Motil. 1997; 9(4): 231-237) o bien del sistema cardiovascular (Nagatomo T *et al.*, Pharmacol Ther. 2004; 104(1): 59-81).

40 Además, compuestos que tienen una afinidad selectiva con el receptor 5-HT<sub>2A</sub> pueden ser eficaces en regular la presión intraocular y, en consecuencia, en el tratamiento de patologías como el glaucoma (Jesse A. May *et al.*, J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306(1): 301-309).

45 La publicación de patente internacional WO2006050803 divulga compuestos indazol bi- o tricíclicos y sales de los mismos, para combatir selectivamente plantas dañinas en cultivos de plantas útiles o para regular el crecimiento de las plantas.

## Sumario de la invención

50 Ahora, el solicitante ha hallado sorprendentemente nuevos compuestos indazolamida tricíclicos que tienen afinidad selectiva con los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.

55 Asimismo, el solicitante ha hallado que los nuevos compuestos indazolamida tricíclicos tienen una afinidad selectiva mucho más baja con los receptores 5-HT<sub>2C</sub> en comparación con el receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

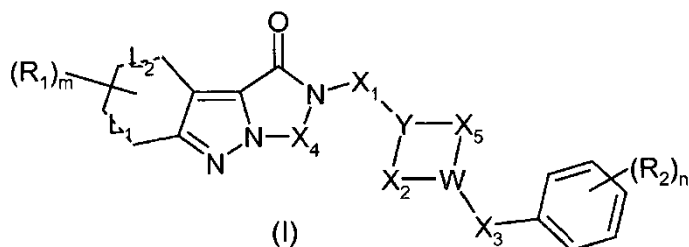
Esta actividad biológica difiere marcadamente de la de compuestos indazol tricíclicos conocidos, por ejemplo, de la de los descritos en la publicación de patente internacional WO 2006050803 cita anteriormente.

60 Además, los compuestos de la presente invención tienen una estructura que es notablemente diferente de la de los compuestos conocidos que tienen una afinidad preferente con los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.

65 Los nuevos compuestos indazol tricíclicos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de algunas patologías que implican a los receptores 5-HT<sub>2A</sub> como, por ejemplo, algunos trastornos del sistema nervioso central, tales como trastornos del sueño, esquizofrenia y ansiedad, así como trastornos de los músculos lisos, ya sea del sistema gastrointestinal, como el síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento crónico, diarrea y dispepsia funcional, o bien del sistema cardiovascular, tales como hipertensión, isquemia miocárdica, isquemia cerebral,

migraña, trombosis y agregación plaquetaria. La actividad de dicho receptor también es útil para regular la presión intraocular y, en consecuencia, para el tratamiento de glaucoma.

Consecuentemente, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I):



en la que

Y es CH o N;

W es CH o N;

siempre y cuando por lo menos uno de entre Y y W sea un átomo de nitrógeno;

X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> pueden ser independientemente un enlace σ, una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo carbonilo, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-4}$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}-$ , en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, uno o más grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>;

X<sub>4</sub> puede ser una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo carbonilo, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-4}$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}-$ , en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, uno o más grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>;

X<sub>2</sub> y X<sub>5</sub> pueden ser independientemente un enlace σ o una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en la que los átomos de hidrógeno de dicha cadena alquilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, uno o más grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>; y por lo menos uno de entre X<sub>2</sub> y X<sub>5</sub> es diferente de un enlace σ.

L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> pueden ser independientemente un enlace σ o un enlace π.

R<sub>1</sub> puede ser independientemente H, OH, halógeno, CN; alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CONR<sup>iii</sup>R<sup>iv</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>, OCF<sub>3</sub>, N(R<sup>vi</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>vii</sup>, C(NR<sup>viii</sup>)N(R<sup>ix</sup>R<sup>x</sup>), N(R<sup>xi</sup>)C(O)R<sup>xii</sup>;

R<sub>2</sub> puede ser independientemente H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, aminoalquilo C<sub>1-3</sub>, NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CONR<sup>iii</sup>R<sup>iv</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>, OCF<sub>3</sub>, N(R<sup>vi</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>vii</sup>, C(NR<sup>viii</sup>)N(R<sup>ix</sup>R<sup>x</sup>), N(R<sup>xi</sup>)C(O)R<sup>xii</sup>;

m y n pueden ser independientemente entre 1 y 3;

R<sup>i</sup>, R<sup>ii</sup>, R<sup>iii</sup>, R<sup>iv</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>vi</sup>, R<sup>vii</sup>, R<sup>viii</sup>, R<sup>ix</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>xi</sup>, R<sup>xii</sup> pueden ser independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

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

Son ejemplos típicos de ácidos farmacéuticamente aceptables: oxálico, maleico, metanosulfónico, paratoluenosulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, hidrocloreídrico, fosfórico y sulfúrico.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior, X<sub>1</sub> puede ser un grupo carbonilo, una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CO}-$ , en las que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, o uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>.

De acuerdo con una forma de realización aún más preferente de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior, X<sub>1</sub> puede ser  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_3-$ .

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior, X<sub>3</sub>

puede ser un enlace  $\sigma$ , una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-2}-$ , en las que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, o uno o más grupos alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

5 De acuerdo con una forma de realización aún más preferente de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{X}_3$  puede ser un enlace  $\sigma$ ,  $(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ .

10 De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior  $\text{X}_4$  puede ser una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-2}-$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CO}$ , en las que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, o uno o más grupo alquilo  $\text{C}_{1-3}$ .

15 De acuerdo con una forma de realización aún más preferente de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{X}_4$  puede ser  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ;  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ , o  $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ .

20 De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{X}_2$  y  $\text{X}_5$  pueden ser una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en las que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, o uno o más grupos alquilo  $\text{C}_{1-3}$ .

25 De acuerdo con una forma de realización aún más preferente de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{X}_2$  puede ser  $-(\text{CH}_2)_2-$ , o  $-(\text{CH}_2)_3-$  y  $\text{X}_5$  puede ser  $-\text{CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-$ .

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{L}_1$  y  $\text{L}_2$  pueden ser ambos un enlace  $\sigma$  o ambos un enlace  $\pi$ .

30 De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{R}_1$  puede ser independientemente H, OH, F, Cl, CN, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , un grupo alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , un grupo  $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , un grupo  $\text{CONR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{V}}$  y  $\text{OCF}_3$ .

De acuerdo con una forma de realización aún más preferente de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{R}_1$  puede ser independientemente H, OH, F, CN,  $\text{CF}_3$  y  $\text{CONH}_2$ .

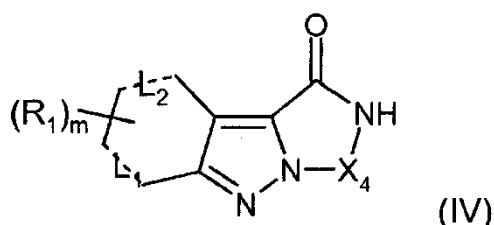
35 De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{R}_2$  puede ser independientemente H, OH, F, Cl, CN, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , un grupo alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , un grupo hidroxialquilo  $\text{C}_{1-3}$ , un grupo aminoalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , un grupo  $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , un grupo  $\text{CONR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{V}}$  y  $\text{OCF}_3$ .

40 De acuerdo con una forma de realización aún más preferente de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $\text{R}_2$  puede ser independientemente H, OH, F,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CONH}_2$ .

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, en la fórmula general (I) anterior,  $m$  es 1 y  $n$  puede ser 1 o 2.

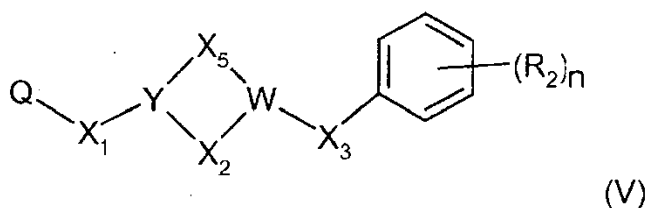
45 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar (i) un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I) y, opcionalmente (ii) una sal de adición de ácido del mismo con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables.

50 En consecuencia, el procedimiento de la presente invención, en una primera forma de realización de la misma, se caracteriza por que comprende (1b) la condensación de un derivado amida de fórmula (IV):



en la que

55  $\text{R}_1$ ,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$ ,  $\text{X}_4$  y  $m$  tienen los significados previamente mencionados en relación con el compuesto de fórmula (I), con un derivado de fórmula (V)



en la que

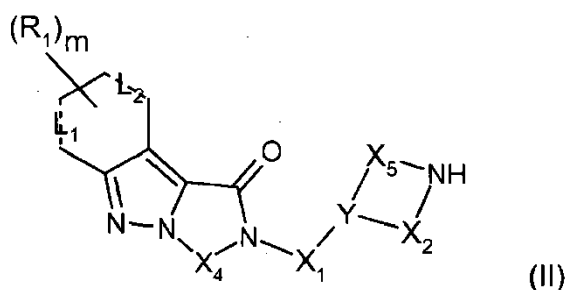
5  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_5$ ,  $W$ ,  $Y$  y  $n$  tienen los significados mencionados anteriormente con respecto al compuesto de fórmula (I), y

Q es un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo halógeno, un grupo mesilato ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ) y un grupo tosilato ( $p\text{-MePhSO}_3^-$ ),

10 para formar un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I).

Preferentemente, Q es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo mesilato.

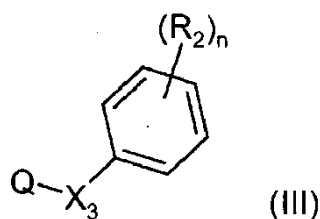
15 Asimismo, el procedimiento de la presente invención, cuando W es un átomo de nitrógeno, se caracteriza por que comprende (1a) la condensación de una amina de fórmula (II)



20 en la que

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $Y$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$  y  $m$  tienen los significados mencionados previamente con respecto al compuesto de fórmula (I),

25 con un derivado de fórmula (III)



en la que

30  $X_3$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados mencionados anteriormente con respecto al compuesto de fórmula (I), y

Q es un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo halógeno, un grupo mesilato ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ) y un grupo tosilato ( $p\text{-MePhSO}_3^-$ ),

35 para formar un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I).

Preferentemente, Q es un átomo de bromo o un grupo mesilato.

40 Si se desea, el derivado indazol tricíclico de fórmula general (I) se hace reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable para formar a la sal de adición ácida del mismo.

La etapa de condensación (1b) puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales, en presencia de una base.

Por ejemplo, un derivado de amida de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en la que Q es, preferentemente, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo mesilato, en presencia de una base. Es un ejemplo típico de base el hidruro de sodio.

5 Preferentemente, la etapa de condensación (1b) se lleva a cabo en presencia de un diluyente a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de ebullición del solvente, y durante un tiempo comprendido entre 0,5 y 48 horas. Preferentemente, la temperatura está en un rango de 0°C hasta la temperatura de ebullición del solvente. Preferentemente, el tiempo de reacción es de entre 1 y 24 horas.

10 Típicamente, el diluyente utilizado es un solvente polar aprótico. Son ejemplos de solventes polares apróticos adecuados el N,N-dimetilformamida o el tetrahidrofurano.

La etapa de condensación (1a) también puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales, preferentemente en presencia de una base. Por ejemplo, una amina de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III) en la que Q es, preferentemente, un átomo de bromo o un grupo mesilato, preferentemente en presencia de una base. Son ejemplos típicos de bases el carbonato o bicarbonato de potasio, sodio o cesio.

15 Preferentemente, la etapa de condensación (1a) se lleva a cabo en presencia de un diluyente a una temperatura que va desde la temperatura ambiente (20°C) hasta 160°C y durante un tiempo de 1 a 72 horas. Preferentemente, la temperatura de reacción está en un rango que va desde temperatura ambiente (20°C) hasta 100°C. Preferentemente, el tiempo de reacción es de 12 a 48 horas.

20 Típicamente, el diluyente utilizado es un solvente polar prótico o aprótico. Son ejemplo adecuados de solventes polares próticos alcoholes como el etanol. Son ejemplos adecuados de solventes polares apróticos la acetona o el N,N-dimetilformamida.

El compuesto obtenido ya sea en la etapa de condensación (1b) o (1a) puede ser purificado mediante técnicas convencionales como la cromatografía flash y la cristalización.

25 El derivado indazol tricíclico de fórmula general (I) obtenido ya sea mediante la etapa de condensación (1b) o (1a) puede hacerse reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable para formar la sal de adición de ácido del mismo.

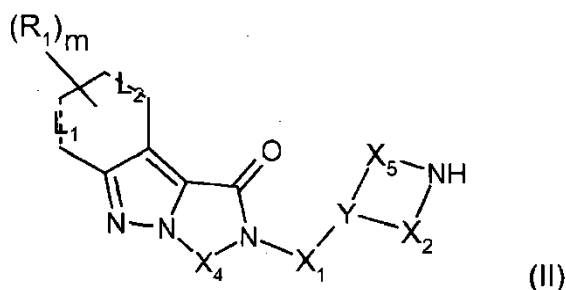
30 La formación de una sal de adición de ácido de un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I) con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales.

Por ejemplo, puede llevarse a cabo disolviendo primero el compuesto de fórmula (I) en un diluyente y tratando después la solución así obtenida con una solución acuosa u orgánica del ácido de interés.

35 Son ejemplos típicos de diluyentes el etanol, el isopropanol, el acetato de etilo y el éter de dietilo. La sal obtenida puede separarse a continuación mediante técnicas convencionales y, si aplica, purificada por cristalización.

Algunos intermediarios de fórmula (II) y (IV) son nuevos; y por lo tanto constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

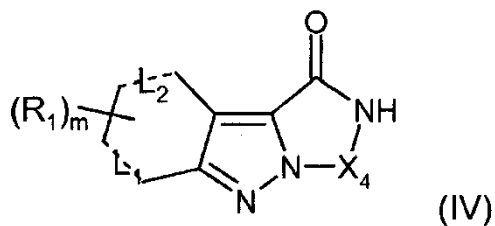
40 Consecuentemente, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a los compuestos intermediarios de fórmula (II):



50 en la que

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, Y, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> y m tienen los significados mencionados anteriormente con respecto al compuesto de fórmula (I);

55 En todavía otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a los compuestos intermediarios de fórmula (IV):



en la que

5  $R_1$ ,  $X_4$  y  $m$  tienen los significados mencionados anteriormente con respecto al compuesto de fórmula (I),  $L_1$  y  $L_2$  son un enlace  $\sigma$ ;

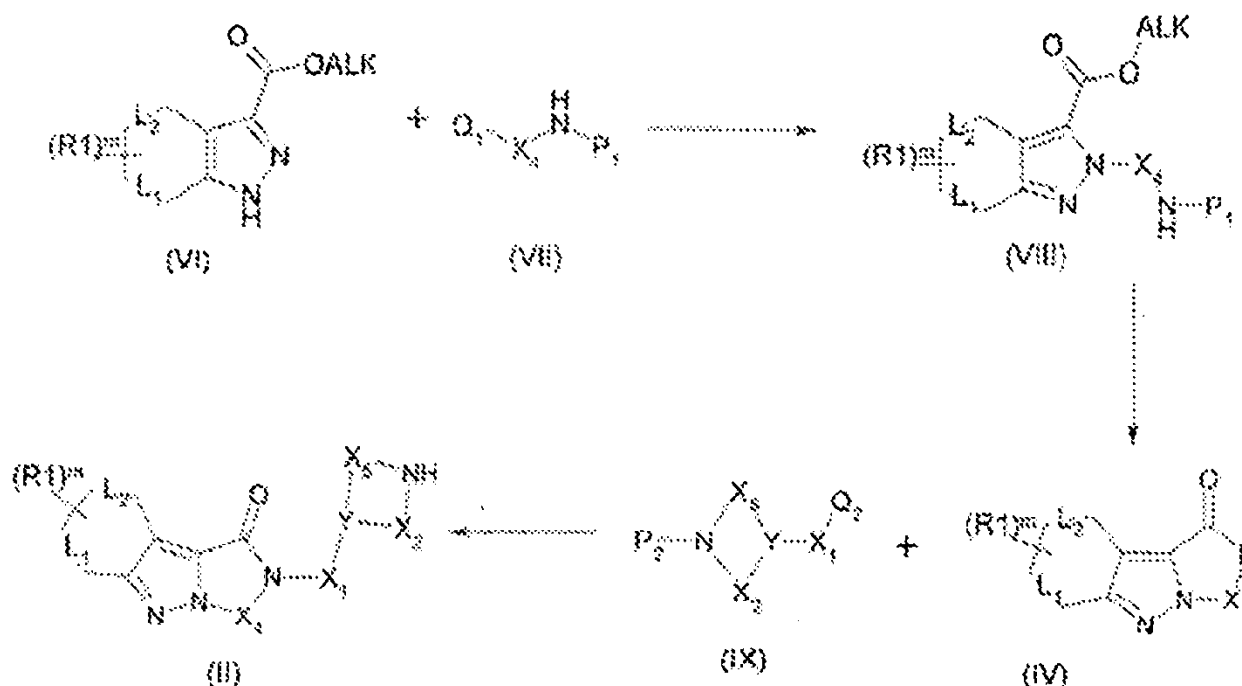
siempre que,

10 Cuando  $R_1$  es H y  $L_1$  y  $L_2$  son un enlace  $\sigma$ ,  $X_4$  es diferente de  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

La amina de fórmula (II) así como los derivados tricíclicos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, tal como se describe en el Esquema 1.

15

### Esquema 1



20 El patrón sintético prevé, como primera etapa, una alquilación del derivado éster indazol-ácido carboxílico de fórmula (VI) por medio de un agente alquilante de fórmula (VII), en la que  $Q_1$  indica un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo halógeno, un grupo mesilato ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ) y un grupo tosilato ( $p\text{-MePhSO}_3^-$ ) y  $P_1$  indica un grupo protector de aminas terminales seleccionado de entre el grupo que comprende 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), tert-butil carbamato (Boc) y N-bencilidenamina. Preferentemente,  $Q_1$  es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo mesilato.

25 De forma sucesiva, el grupo protector  $P_1$  se elimina y la amina primaria resultante se hace reaccionar intramolecularmente con el grupo éster, para dar la amina cíclica de fórmula (IV).

30 Esta última se alquila por medio de la reacción con un agente alquilante de fórmula (IX) en la que  $Q_2$  indica un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo halógeno, un grupo mesilato ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ) y un grupo tosilato ( $p\text{-MePhSO}_3^-$ ) y  $P_2$  indica un grupo protector de aminas terminales seleccionado de entre el grupo que comprende 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc) y tert-butil carbamato (Boc). Preferentemente,  $Q_2$  es un átomo de

cloro, un átomo de bromo o un grupo mesilato.

Sucesivamente, el grupo protector P<sub>2</sub> se elimina para formar los derivados de amina de fórmula (II).

- 5 Los compuestos ejemplificados en la siguiente Tabla 1 pueden prepararse por medio de patrón sintético descrito anteriormente.

Tabla 1

No.	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	R1	R2	X1	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	Y	W	m	n
1	π	π	H	p-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
2	π	π	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	N	1	1
3	π	π	7-F	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
4	π	π	7-CN	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
5	π	π	H	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	N	1	1
6	π	π	7-CONH <sub>2</sub>	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
7	π	π	H	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
8	π	π	H	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
9	π	π	H	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
10	π	π	H	p-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	N	1	1
11	π	π	H	o-F p-OH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	2
12	π	π	H	o-F p-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	2
13	π	π	H	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	N	1	1
14	π	π	H	o-F p-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	2
15	π	π	H	o-F m'-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	2
16	π	π	H	p-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
17	σ	σ	H	p-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
18	σ	σ	H	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
19	σ	σ	H	o-F p-OH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	2
20	π	π	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
21	π	π	H	o-F m-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	2
22	π	π	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
23	π	π	H	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
24	π	π	H	p-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
25	π	π	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
26	π	π	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
27	π	π	H	p-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
28	π	π	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	σ	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N	CH	1	1
29	π	π	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
30	π	π	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
31	π	π	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	σ	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N	CH	1	1
32	π	π	9-CF <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
33	π	π	8-OH	o-F	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1
34	π	π	H	o-F	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH	N	1	1

10 Son ejemplos típicos de estados patológicos que pueden beneficiarse de un tratamiento con el nuevo compuesto indazol tricíclico de fórmula (I), que tiene una afinidad selectiva por el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, algunos trastornos del sistema nervioso central, como, por ejemplo, trastornos del sueño (Popa D. *et al.*, *Neurosci.* 2005; 25(49): 11231-11238), esquizofrenia (Kapur S *et al.*, *Am J Psychiatry.* 1996; 153: 466-476) y ansiedad (Van Oekelen D *et al.*, *Life Sci.* 2003; 72(22): 2429-2449) así como trastornos de los músculos lisos ya sea del sistema gastrointestinal (Briejer MR *et al.*, *Neurogastroenterol Motil.* 1997; 9(4): 231-237) o bien del sistema cardiovascular (Nagatomo T *et al.*, *Pharmacol Ther.* 2004; 104(1): 59-81). Además, dicha composición farmacéutica puede ser eficaz para regular la presión intraocular, y, en consecuencia, en el tratamiento de patologías como el glaucoma (may JA *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306(1): 301-309).

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización del compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I) descrito anteriormente o la sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico seleccionado de entre el grupo



que consiste en trastornos del sistema nervioso central, trastornos de los músculos lisos ya sea del sistema gastrointestinal o del sistema cardiovascular, y patologías oculares.

5 Más en particular, la presente invención se refiere a la utilización del compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I) descrito anteriormente o una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de entre el grupo que consiste en trastornos del sueño, esquizofrenia y ansiedad.

10 La presente invención también se refiere a la utilización del compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I) descrito anteriormente o una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno de los músculos lisos del sistema gastrointestinal seleccionado de entre un grupo que consiste en síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento crónico, diarrea y dispepsia funcional.

15 La presente invención también se refiere a la utilización del compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I) descrito anteriormente o una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno de los músculos lisos del sistema cardiovascular seleccionado de entre el grupo que consiste en hipertensión, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, migraña, trombosis y agregación plaquetaria.

20 La presente invención también se refiere a la utilización del compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I) descrito anteriormente o una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del glaucoma.

25 La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un estado patológico seleccionado de entre el grupo que comprende trastornos del sistema nervioso central, trastornos de los músculos lisos ya sea del sistema gastrointestinal o del sistema cardiovascular, y patologías oculares, que comprende la administración a un paciente necesitado del mismo, de una cantidad efectiva terapéutica de por lo menos un compuesto indazol tricíclico de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente o de una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

En particular, los trastornos del sistema nervioso central que pueden ser tratados con el procedimiento de la presente invención son trastornos del sueño, esquizofrenia y ansiedad.

35 Los trastornos de los músculos lisos del sistema gastrointestinal que pueden ser tratados con el procedimiento de la presente invención son síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento crónico, diarrea y dispepsia funcional.

40 Los trastornos de los músculos lisos del sistema cardiovascular que pueden ser tratados con el procedimiento de la presente invención son hipertensión, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, migraña, trombosis y agregación plaquetaria.

Las patologías oculares que pueden ser tratadas con el procedimiento de la presente invención son glaucoma.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto indazol de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte.

50 Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara en formas de dosificación adecuadas que comprenden una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto indazol de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente o una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte.

55 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de la anteriormente mencionada composición farmacéutica para tratar un estado patológico seleccionado de entre el grupo que comprende trastornos del sistema nervioso central, como trastornos del sueño, esquizofrenia y ansiedad, trastornos de los músculos lisos del sistema gastrointestinal, como el síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento crónico, diarrea y dispepsia funcional, o del sistema cardiovascular, como hipertensión, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, migraña, trombosis y agregación plaquetaria, y patologías oculares como el glaucoma.

60 Son ejemplos de formas de dosificación adecuadas los comprimidos, las cápsulas, los comprimidos recubiertos, los gránulos, las soluciones y jarabes para administración oral; las soluciones, las pomadas y los ungüentos para administración tópica; los parches medicados para administración transdérmica; los supositorios para administración rectal y las soluciones inyectables estériles.

65 Otras formas de dosificación adecuadas son aquellas con una liberación mantenida y aquellas basadas en

liposomas para administración oral, inyectable o transdérmica.

Las formas de dosificación también pueden contener otros ingredientes tradicionales como: conservantes, estabilizantes, tensioactivos, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes y similares.

Si se requiere debido a requisitos terapéuticos especiales, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos, cuya administración simultánea es útil.

La cantidad de compuesto indazol tricíclico de fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar en un amplio rango dependiendo de factores conocidos, por ejemplo, el tipo de patología, la severidad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de dosificación, la ruta de administración escogida, el número de administraciones por día y la eficacia del compuesto indazol tricíclico de fórmula (I) seleccionado. Sin embargo, el experto en la materia puede determinar la cantidad óptima de una forma fácil y rutinaria.

Típicamente, la cantidad de compuesto indazol tricíclico de fórmula (I) o de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será de tal forma que garantice un nivel de administración de 0,0001 a 100 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración es de 0,001 a 50 mg/kg/día, y aún más preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg/día.

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse por medio de técnicas que son familiares para un químico farmacéutico, y comprenden mezcla, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

La descripción que sigue pretende ilustrar en mayor medida la presente invención, sin limitarla.

### Breve descripción de la figura

La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto de los compuestos probados después de una administración intraperitoneal en un ensayo de movimiento espasmódico de la cabeza en ratones de acuerdo con el procedimiento de la prueba C descrita más adelante en la presente memoria. En el eje Y, se presentan el número de movimientos espasmódicos de cabeza después de la administración intraperitoneal de los compuestos indicados en el eje X.

### Parte experimental

Espectroscopia  $^1\text{H}$ -RMN: a) Varian Gemini 200 (200 MHz) b) Bruker 300 Avance (300 MHz); estándar interno = trimetilsilano. [(s) = singlete; (d) = doblete; (t) = triplete; (c) cuatriplete; (q) = quintuplete; (sxt) = sextuplete; (spt) septuplete; (bs) = singlete ancho; (bd) = doblete ancho; (dd) = doble doblete; (dt) = doble triplete; (tt) triple triplete; (m) = multiplete; J = constante de acoplamiento;  $\delta$  = desplazamiento químico (en ppm)].

### Ejemplo 1

Hidrocioruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-3,4-dihidropirazin[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

#### 1a) 2-(2-cloretil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

Se añadió lentamente 1-bromo-2-cloretano (70 ml; 0,84 mol) a una suspensión de éster de metilo de ácido 1H(2H)-indazol-3-carboxílico (20 g; 0,084 mol), carbonato de cesio (24,4 g; 0,177 mol) en acetonitrilo (600 ml) mantenida en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a la misma temperatura durante 3 días, a continuación se eliminaron los sólidos por filtración. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El compuesto crudo así resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una proporción de 8:2.

De esta forma se obtuvieron aproximadamente 10 g de 2-(2-cloretil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,9-4,1 (m, 5H); 5,24 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 7,2-7,4 (m, 2H); 7,79 (d; J = 9,0 Hz; 1H); 8,02 (d; J = 9,0 Hz; 1H).

#### 1b) 2-(2-azidoetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

Se añadió azida de sodio (8,8 g; 0,135 mol) a una solución de 2-(2-azidoetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (9 g; 0,038 mol) en dimetil sulfóxido (DMSO) (100 ml) bajo fuerte agitación a temperatura ambiente.

A continuación la mezcla de reacción se procesó enfriándola a temperatura ambiente, diluyéndola en agua (100 ml) y extrayéndola varias veces con acetato de etilo (3x 100 ml). Las fases orgánicas recogidas juntas se lavaron con

agua (3 x 25 ml), después con una solución saturada de NaCl (30 ml) y, al final, secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida obteniendo así aproximadamente 6 g de 2-(2-azidoetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo, que se utilizó para reacciones subsiguientes sin ninguna etapa de purificación adicional.

5 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,87 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 4,04 (s, 3H); 5,11 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 7,2 – 7,4 (m, 2H); 7,80 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 8,01 (d; J = 9,0 Hz; 1H).

10 1c) 3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Una suspensión que contiene 2-(2-azidoetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (6 g; 0,024 mol), 10% de paladio en carbón (0,5 g, 0,5 mmol) en hidrocloreto 5N etanol (100 ml) se colocó en un sistema de Parr para hidrogenar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24h.

15 Una vez terminada la reacción, la suspensión se filtró en celite y se eliminó el solvente mediante evaporación a presión reducida.

El producto crudo así obtenido se disolvió en etanol absoluto (250 ml), se añadió a trietilamina (12 ml; 0,12 mol) y se agitó bajo reflujo durante 48 h. La reacción se paró entonces por medio de la eliminación del solvente por evaporación a presión reducida. El residuo se recogió con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (DCM) (3x 150 ml).

20 Seguidamente la fase orgánica recogida junta se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se obtuvieron aproximadamente 3 g de producto crudo. Éste se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano: acetato de etilo en una proporción de 8:2. De este modo, se obtuvieron 1,5 g de 3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,6 – 3,8 (m, 2H); 4,64 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 7,26 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 7,36 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 7,75 (d, J = 9,0 Hz; 1H); 7,98 (d; J=9,0Hz;1H).

30 1d) 4-[(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió 60% NaH (0,72 g; 0,018 mol) a una solución de 3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona (2,7 g; 0,015 mol) en dimetilformamida (DMF) (50 ml) mantenida en agitación a temperatura ambiente.

35 La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a la misma temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2h30', seguidamente se añadió lentamente una solución de 4-[(metilsulfonyl)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (4,4 g; 0,015 mol) en DMF (25 ml). Una vez se terminaron las adiciones, la mezcla se calentó a 150°C durante 6h. A continuación la reacción se paró enfriando la mezcla a temperatura ambiente y eliminando el solvente por evaporación a presión reducida. El residuo se recogió con diclorometano y después se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida, obteniendo de este modo 3,5 g de 4-[(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo, utilizado en las reacciones subsiguientes sin etapas de purificación adicionales.

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,1- 1,4 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,6-1,8 (m, 2H); 1,9 – 2,1 (m, 1H); 2,71 (bt, J = 13,2 Hz; 2H); 3,4 – 3,6 (m, 2H); 3,89 (t, J = 6,6 Hz; 2H); 4,0 – 4,3 (m, 2H); 4,69 (t, J = 6,6 Hz; 2H); 7,2 – 7,4 (m, 2H); 7,75 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 8,16 (d, J = 8,7 Hz; 1H).

45 1e) Hidrocloreto de 2-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1 (2H)-ona

50 Una solución que contiene 4-[(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (3,5 g; 0,009 mol), acetato de etilo (20 ml) y etanol hidrocloreto 3M (10 ml) se mantuvo agitada a temperatura ambiente durante 2h. Entonces la reacción se paró filtrando el sólido que se había formado y lavándolo con acetato de etilo. De este modo, se obtuvieron 1,5 g de hidrocloreto de 2-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1 (2H)-ona, que se utilizaron para las reacciones subsiguientes sin etapas de purificación adicionales.

55 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ: 1,38 (bq, J = 9,0 Hz; 2H); 1,81 (bd, J = 12,0 Hz; 2H); 1,9 - 2,1 (m, 1H); 2,80 (bt, J = 9,0 Hz; 2H); 3,25 (bd, J = 12,0 Hz; 2H); 3,42 (d, J = 6,0 Hz; 2H); 3,81 (t, J = 6,0 Hz; 2H); 4,74 (t, J = 6 Hz; 2H); 7,27 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 7,36 (t, J = 9,0 Hz; 1H); 7,75 (d, J = 9,0 Hz; 1H); 8,00 (d, J = 9,0 Hz; 1H).

60 1f) Hidrocloreto de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}metil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Una solución que contiene hidrocloreto de 2-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1 (2H)-ona (528 mg, 1,64 mmol), carbonato de potasio (610 mg; 4,4 mmol), bromuro de 4-fluorofenetilo (450 mg; 2,2 mmol) en etanol (10 ml) se mantuvo agitada bajo reflujo durante 24h. Entonces la reacción se paró enfriando la mezcla a temperatura ambiente y concentrando el solvente bajo presión reducida. El residuo se recogió con DCM (30 ml) y se lavó

respectivamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x 20 ml), agua (2x 15 ml) y una solución de NaCl (10 ml). Entonces la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. A continuación el sólido crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 9:1. El producto purificado de este modo se disolvió en una

5 mezcla de dietil éter: etanol en una proporción de 10:1 (10 ml) y se trató a temperatura ambiente con etanol hidroclicó 3M (0,33 ml). El sólido formado de este modo se filtró y se cristalizó mediante una mezcla de isopropanol:diisopropil éter en una proporción de 3:7. De este modo, se obtuvieron 250 mg de Hidrocloruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,49 - 1,78 (m, 2H); 1,81 - 2,10 (m, 3H); 2,76 - 2,99 (m, 2H); 3,00 - 3,12 (m, 2H); 3,17 - 3,40 (m, 2H); 3,47 (d, J = 6,61 Hz; 2H); 3,51 - 3,67 (m, 2H); 3,93 (t, J = 6,11 Hz; 2H); 4,75 (t, J = 6,11 Hz; 2H); 7,11 - 7,42 (m, 6H); 7,76 (dt, J = 8,59 Hz; J = 0,99 Hz; 1H); 8,01 (dt, J = 8,26 Hz; J = 1,16 Hz; 1H), 10,51 (bs, 1H).

## Ejemplo 2

15 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

### 2a) 2-bromoetilcarbamato de tert-butilo

20 Se añadió gota a gota trietilamina (2,02 g; 0,020 mol) a una solución de 2-bromoetanamina (2,04 g; 0,010 mol) y tert-butoxicarbonilo anhídrido (1,74 g; 0,010 mol) en diclorometano (50 ml), mantenida en agitación a 0°C. La reacción se mantuvo agitada durante 15 minutos a 0°C, después durante 8h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y la fase orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminar el solvente por evaporación a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla

25 de hexano:acetato de etilo en una proporción de 8:2. De este modo, se obtuvieron 1,79 g de 2-bromoetilcarbamato de tert-butilo. Este sólido se utilizó para reacciones subsiguientes sin etapas de purificación adicionales.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41 (s, 9H); 3,24 - 3,59 (m, 4H); 4,95 (bs, 1H).

30 2b) 2-[2-(tert-butoxicarbonilamino)etil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

Se añadió carbonato de cesio (19,5 g; 0,06 mol) a una solución de 1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3,5 g; 0,02 mol) y de *tert*-butil-2-bromoetilcarbamato (8,9 g; 0,04 mol) en DMF (30 ml), mantenida en agitación a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo bajo fuerte agitación a temperatura ambiente durante 48h, después se procesó

35 añadiéndole agua (50 ml) y, sucesivamente, HCl 1M hasta obtener un pH de 6.

Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x 50 ml) y las fases orgánicas recogidas juntas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), después se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminar el solvente por evaporación a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice; utilizando como eluyente una

40 mezcla de hexano: acetato de etilo en una proporción de 6:4. De este modo, se obtuvieron 2,87 g de 2-[2-(tert-butoxicarbonilamino)etil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo, utilizados para reacciones subsiguientes sin etapas de purificación adicionales.

45 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36 (s, 9H); 3,74 (q, 2H, J = 5,5 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,89 - 5,07 (bs, 1H); 5,03 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 7,23 - 7,42 (m, 2H); 7,79 (dt, 1H, J = 7,5 Hz; J = 1,6 Hz); 8,02 (dt, 1H, J = 7,5 Hz; J = 1,6 Hz).

### 2c) 3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

50 Se añadió lentamente una solución de HCl 1,25 M en etanol (48 ml; 0,06 mol) a una solución de 2-[2-(tert-butoxicarbonilamino)etil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (6,38 g; 0,02 mol) en acetato de etilo (50 ml) mantenida agitada a temperatura ambiente. La mezcla obtenida de este modo se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2h. A continuación el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se trató con acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido de este modo se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió carbonato de cesio (13,0 g; 0,04 mol) a la solución resultante, mantenida agitada a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo en agitación durante 16h a temperatura ambiente, después el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se recogió con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo (5x 50 ml). Las fases orgánicas recogidas juntas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se obtuvieron aproximadamente 4 g de producto crudo después de que el solvente se eliminara por evaporación a presión reducida. A continuación el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando una mezcla

60 de hexano:acetato de etilo en una proporción de 8:2 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 3,4 g de 3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,93 (dt, 2H, J = 6,7 Hz; J = 1,7 Hz); 4,72 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 6,35 (bs, 1H); 7,27 - 7,46 (m, 2H); 7,78 (dt, 1H, J = 8,4 Hz; J = 1,4 Hz); 8,16 (dt, 1H, J = 8,4 Hz; J = 1,4 Hz).

65 2d) 3-[(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)-metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1d), pero utilizando 3-  
 {{{(metilsulfonil)oxi]metil]-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como reactivo. De este modo, se obtuvieron 3,8 g de 3-  
 [(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)-metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 - 1,45 (m, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,55 - 2,10 (m, 4H); 2,65 - 3,05 (m, 2H); 3,30 - 3,75  
 (m, 2H); 3,75 - 4,05 (m, 2H); 3,90 (t, 2H, J = 6,1 Hz); 4,72 (t, 2H, J = 6,1 Hz); 7,25 - 7,45 (m, 2H); 7,76 (dt, 1H, J = 8,4  
 Hz; J = 1,1 Hz); 8,15 (dt, 1H, J = 8.0 Hz; J = 1,3 Hz).

#### 2e) 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}etil)-3,4-dihidro-pirazino[1,2-b]indazol-1 (2H)-ona

Se añadió una solución de HCl 1,25 M en etanol (4,8 ml; 0,006 mol) a una solución que contiene 3-[(1-oxo-3,4-  
 dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)-metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,77 g; 0,002 mol) en acetato de  
 etilo (7 ml), mantenida agitada a temperatura ambiente.

La mezcla obtenida de este modo se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2h, después se eliminó  
 el solvente por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se recogió con acetato de etilo (5  
 ml) y se filtró. El producto sólido se disolvió con 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (0,81 g; 0,004 mol) en DMF anhidro  
 (10 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,95 g; 0,006 mol) a la solución resultante, mantenida agitada a temperatura  
 ambiente. La mezcla se mantuvo bajo fuerte agitación a temperatura ambiente durante 48h y después se procesó  
 añadiendo agua (20 ml) y acetato de etilo (25 ml). La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo (3x 20  
 ml) y las fases orgánicas recogidas juntas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó por evaporación a presión  
 reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano:  
 acetato de etilo en una proporción de 7:3 como eluyente.

De este modo se obtuvieron 170 mg de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}etil)-3,4-dihidro-pirazino[1,2-  
 b]indazol-1 (2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,00 (d, J = 8,48 Hz; 1H), 7,75 (d, J = 8,77 Hz; 1H); 7,31 - 7,41 (m, 1H); 7,18 - 7,30  
 (m, 3H); 6,99 - 7,11 (m, 2H); 4,70 (t, J = 6,14 Hz; 2H), 3,88 (t, J = 6,14 Hz; 2H), 3,32 - 3,56 (m, 2H); 2,63 - 2,86 (m,  
 4H); 2,39 - 2,47 (m, 2H); 1,79 - 2,11 (m, 3H); 1,67 (d, J = 10,23 Hz; 2H); 1,35 - 1,53 (m, 1H); 1,03 (d, J = 9,35 Hz; 1H).

#### Ejemplo 5

#### Hidrocloruro de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}etil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

El producto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2e) pero utilizando 1-(2-bromoetil)-2-  
 fluorobenceno como reactivo. El producto deseado se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice  
 utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 9:1 como eluyente.

De este modo, se obtuvieron 350 mg de hidrocloruro de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}etil)-3,4-  
 dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,81 (bs, 1H); 8,00 (dt, J = 1,16; 8,26 Hz; 1H); 7,76 (d, J = 8,59 Hz; 1H); 7,09 -  
 7,42 (m, 6H); 4,71 - 4,81 (m, 2H); 3,93 (t, J = 6,28 Hz; 2H); 3,48 - 3,70 (m, 3H); 3,06 - 3,46 (m, 5H); 2,67 - 3,00 (m,  
 2H); 2,36 - 2,47 (m, 1H); 1,66 - 2,05 (m, 3H); 1,05 - 1,39 (m, 1H).

#### Ejemplo 8

#### 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}etil)-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1 (2H)-ona

El producto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2e) pero utilizando 4-[(1-oxo-3,4-  
 dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (preparado en el ejemplo 1d) y 1-(2-  
 bromoetil)-2-fluorobenceno como reactivos. El producto deseado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice,  
 utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 95:5 como eluyente.

De este modo, se obtuvieron 160 mg de 2-({1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}etil)-3,4-dihidropirazino[1,2-  
 b]indazol-1 (2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,00 (d, J = 8,18 Hz; 1H); 7,74 (d, J = 8,48 Hz; 1H); 7,17 - 7,41 (m, 4H); 7,05 - 7,16  
 (m, 2H); 4,70 (t, J = 6,30 Hz; 2H); 3,90 (t, J = 6,30 Hz; 2H); 3,41 (d, J = 7,02 Hz; 2H); 2,91 (d, J = 10,52 Hz; 2H); 2,76  
 (t, J = 7,50 Hz; 2H), 1,86 - 2,06 (m, 2H); 1,55 - 1,83 (m, 3H); 1,12 - 1,37 (m, 2H).

#### Ejemplo 10

#### Dihidrocloruro de 2-({1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il}etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-

ona

10a) 3-bromopropilcarbamato de tert-butilo

5 El producto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a) utilizando 3-bromopropan-1-amina como reactivo. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo en una proporción de 95:5 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 1,77 g de 3-bromopropilcarbamato de tert-butilo.

10 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41 (s, 9H); 2,02 (q, 2H, J = 6,5 Hz); 3,24 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 3,41 (t, 2H, J = 6,5); 4,7 (bs, 1H).

10b) 2-[3-(tert-butoxicarbonilamina)propil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

15 El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2b), utilizando 3-bromopropilcarbamato de tert-butilo como reactivo. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo en una proporción de 7:3 como eluyente.

De este modo, se obtuvieron 3,13 g de 2-[3-(tert-butoxicarbonilamina)propil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo.

20 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (s, 9H); 2,16 (qn, 2H, J = 6,5 Hz); 3,10 (qn, 2H, J = 6,5 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,97 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 4,90 - 5,10 (bs, 1H); 7,20 - 7,40 (m, 2H); 7,76 (dt, 1H, J = 8,3 Hz; J = 1,1 Hz); 8,01 (dt, 1H, J = 7,3 Hz; J = 1,3 Hz).

25 10c) 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), utilizando 2-[3-(tert-butoxicarbonilamina)propil]-2H-indazol-3-carboxilato de metilo como reactivo. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla de pentano:dietil éter en una proporción de 95:5 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 3,5 g de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

30 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,42 (qn, 2H, J = 6,6 Hz); 3,43 (q, 2H, J = 6,6 Hz); 4,82 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 6,38 (bs, 1H); 7,20 - 7,45 (m, 2H); 7,74 (dt, 1H, J = 8,4 Hz; J = 1,2 Hz); 8,06 (dt, 1H, J = 8,4 Hz; J = 1,4 Hz).

35 10d) 3-[(1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1d), utilizando 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona y 3-[(metilsufonil)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como reactivos. De este modo, se obtuvieron 3,6 g de 3-[(1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

40 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15- 1,40 (m, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,50 - 2,10 (m, 4H); 2,45 (qn, 2H, J = 6,7 Hz); 2,55 - 2,95 (m, 2H); 3,40-3,70 (m, 1H); 3,45 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 3,80 - 4,15 (m, 3H); 4,77 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 7,15 - 7,40 (m, 2H); 7,72 (dt, 1H, J = 8,6 Hz; J = 1,0 Hz); 7,94 (dt, 1H, J = 8,3 Hz; J = 1,2 Hz).

45 10e) Dihidrocloruro de 2-[(1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2e), utilizando 3-[(1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como reactivo. El producto amina se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 9:1 como eluyente. El producto purificado se disolvió en una mezcla de dietil éter:etanol en una proporción de 10:1 (10 ml) y se procesó a temperatura ambiente con HCl 3M en etanol (0,33 ml). El sólido formado de este modo se filtró y se cristalizó a partir de una mezcla de isopropanol:diisopropil éter en una proporción de 8:2.

55 De este modo, se obtuvieron 188 mg de dihidrocloruro de 2-[(1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-3-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

60 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,24 (bs, 1H); 10,96 (bs, 1H); 7,79 - 7,86 (m, 1H); 7,70 (d, J = 8,59 Hz; 1H); 7,25 - 7,41 (m, 3H); 7,01-7,25 (m, 3H); 4,64 - 4,88 (m, 2H); 3,00 - 3,85 (m, 10H); 2,67 - 2,97 (m, 2H); 2,53 - 2,65 (m, 1H); 2,24 - 2,43 (m, 1H); 1,80 - 2,04 (m, 3H); 1,14 - 1,39 (m, 1H).

**Ejemplo 13**

Dihidrocloruro de 2-[(1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

65

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 10e), utilizando 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno como reactivo. El producto amina se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 9:1 como eluyente. En cambio el producto final se purificó por cristalización a partir de una mezcla de isopropanol:diisopropil éter en una proporción de 8:2. De este modo, se obtuvieron 163 mg de dihidrocloruro de 2-((1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-one

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,19 (bs, 1H); 10,40 (bs, 1H); 7,83 (d, J = 8,26 Hz; 1H); 7,70 (d, J = 8,92 Hz; 1H); 7,25 - 7,45 (m, 3H); 7,11 - 7,24 (m, 3H); 4,59 - 4,91 (m, 2H); 3,04 - 3,86 (m, 10H); 2,68 - 3,04 (m, 2H); 2,54 - 2,63 (m, 1H); 2,21 - 2,44 (m, 1H); 1,79 - 2,05 (m, 3H); 1,15 - 1,37 (m, 1H).

### Ejemplo 16

Hidrocloruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-one

16a) 4-((1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1d), utilizando 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona como reactivo. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de pentano:diel éter en una proporción de 95:5 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 3,40 g de 4-((1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,41 (s, 3H); 7,26 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 13,6 Hz); 7,99 (d, 1H, J = 13,6 Hz).

16b) Hidrocloruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 10e), utilizando 4-((1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como reactivo. El producto amina se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 95:5 como eluyente. En cambio el producto final se purificó a partir de una mezcla de isopropanol:diisopropil éter en una proporción de 4:6. De este modo, se obtuvieron 167 mg de dihidrocloruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,63 (bs, 1H); 7,82 (d, J = 8,59 Hz; 1H); 7,70 (d, J = 8,92 Hz; 1H); 7,25 - 7,40 (m, 3H); 7,10 - 7,25 (m, 3H); 4,72 (t, J = 6,94 Hz; 2H); 3,45 - 3,70 (m, 4H); 3,43 (t, J = 6,44 Hz; 2H); 2,75 - 3,35 (m, 7H); 2,37 (q, J = 6,69 Hz; 2H); 1,85 - 2,10 (m, 3H); 1,50 - 1,85 (m, 2H).

### Ejemplo 17

Hidrocloruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-3,4,7,8,9,10-esahidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

17a) 4-((1-oxo-3,4,7,8,9,10-esahidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1d), utilizando 3,4,7,8,9,10-esahidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona como un reactivo. El producto crudo se utilizó para la reacción subsiguiente sin etapas de purificación adicionales.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,17 - 4,28 (m, 2H); 3,92 (d, J = 12,86 Hz; 2H); 3,66 - 3,77 (m, 2H); 3,26 - 3,35 (m, 2H); 2,59 - 2,72 (m, 4H); 2,55 (t, J = 5,85 Hz; 2H); 1,77 - 1,93 (m, 1H); 1,53 - 1,76 (m, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,02 (dd, 2H).

17b) Hidrocloruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-3,4,7,8,9,10-esahidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2e), utilizando 4-((1-oxo-3,4,7,8,9,10-esahidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como reactivo. El producto se purificó por cristalización a partir de una mezcla de isopropanol:diisopropil éter. De este modo, se obtuvieron 0,2 g de dihidrocloruro de 2-((1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il)metil)-3,4,7,8,9,10-esahidropirazinon[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,47 (bs, 1H); 7,26 - 7,40 (m, 2H); 7,10 - 7,23 (m, 2H); 4,19 - 4,32 (m, 2H); 3,73 (t, J = 5,95 Hz; 2H); 3,46 - 3,59 (m, 2H); 3,35 (d, J = 6,61 Hz; 2H); 3,12 - 3,27 (m, 2H); 2,98 - 3,11 (m, 2H); 2,77 - 2,96 (m, 2H); 2,65 (t, J = 5,78 Hz; 2H); 2,56 (t, J = 5,78 Hz; 2H); 1,44 - 2,05 (m, 9H).

**Ejemplo 20**Hidrocloruro de 2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 10e), utilizando 4-[(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1d) y bromuro de fenetilo como reactivos. El producto amina se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 85:15 como eluyente. En cambio el producto final se purificó por cristalización a partir de una mezcla de isopropanol:diisopropil éter en una proporción de 3:7. De este modo, se obtuvieron 121 mg de hidrocloruro de 2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,84 (bs, 1H); 8,01 (d, J = 8,26 Hz; 1H); 7,76 (d, J = 8,59 Hz; 1H); 7,13 - 7,44 (m, 7H); 4,75 (t, J = 6,11 Hz; 2H); 3,94 (t, J = 6,11 Hz; 2H), 3,51 -3,67 (m, 2H); 3,47 (d, J = 6,94 Hz; 2H); 3,01 - 3,39 (m, 6H); 2,78 - 3,02 (m, 2H); 1,81 - 2,28 (m, 3H); 1,53-1,79 (m, 2H).

**Ejemplo 22**2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2e), utilizando 4-[(1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 16a) y bromuro de fenetilo como reactivos. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 95:5 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 223 mg de 2-[(1-fenetilpiperidin-4-il)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,82 (d, J = 8,18 Hz; 1H); 7,69 (d, J = 8,48 Hz; 1H); 7,07 - 7,40 (m, 7H); 4,68 (t, J = 7,02 Hz; 2H); 3,34 - 3,55 (m, 4H); 2,94 (d, J = 11,40 Hz; 2H); 2,65 - 2,79 (m, 2H); 2,33 (qn, J = 6,65 Hz; 2H); 1,97 (t, J = 10,82 Hz; 2H); 1,59 - 1,83 (m, 3H); 1,15 - 1,37 (m, 2H).

**Ejemplo 25**2-[[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]metil]-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2e), utilizando 4-[(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-2(1H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1d) y cloruro de bencenacetilo como reactivos. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 9:1 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 104 mg de 2-[[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]metil]-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85- 1,15 (m, 1H); 1,15- 1,35 (m, 1H); 1,85 - 2,15 (m, 1H); 2,61 (td, 1H, J = 13,2 Hz; J = 2,8 Hz); 2,95 (td, 1H, J = 13,2 Hz; J = 2,8 Hz); 3,39 (dd, 1H, J = 13,7 Hz; J = 6,9 Hz); 3,54 (dd, 1H, J = 13,7 Hz; J = 7,5 Hz); 3,73 (s, 2H); 3,75 - 4,05 (m, 2H); 3,84 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 3,86 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,67 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 7,10 - 7,45 (m, 7H); 7,76 (dt, 1H, J = 8,3 Hz; J = 1,1 Hz); 8,14 (dt, 1H, J = 8,2 Hz; J = 1,1 Hz).

**Ejemplo 26**2-[[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2e), utilizando 4-[(1-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-il)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 16a) y cloruro de bencenacetilo como reactivos. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 9:1 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 141 mg de 2-[[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85 - 1,45 (m, 2H); 1,85 - 2,15 (m, 1H); 2,39 (qn, 2H, J = 6,7 Hz); 2,64 (td, 1H, J = 12,5 Hz; J = 2,2 Hz); 2,98 (td, 1H, J = 12,5 Hz; J = 2,2 Hz); 3,25 - 3,45 (m, 4H); 3,50 - 3,70 (m, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,89 (bd, 2H, J = 14,2 Hz); 4,50 - 4,80 (m, 2H); 4,67 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 7,10 - 7,45 (m, 7H); 7,72 (dt, 1H, J = 8,6 Hz; J = 1,1 Hz); 7,93 (dt, 1H, J = 8,2 Hz; J = 1,1 Hz).

**Ejemplo 28**Hidrocloruro de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

28a) 1-(3-cloropropil)-4-fenilpiperidina



Se añadió carbonato de cesio sólido (195 g; 0,6 mol) a una solución de 4-fenilpiperidina (32 g; 0,2 mol), 1-bromo-3-cloropropano (40 ml; 0,4 mmol) en DMF anhidro (300 ml), mantenida agitada a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 12h. Se añadió agua (1000 ml) y acetato de etilo (500 ml) para parar la reacción. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo (3x 500 ml). Las fases orgánicas recogidas juntas se lavaron respectivamente con agua (100 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml), y después se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo en una proporción de 1:1 como eluyente. De este modo, se obtuvieron 29,5 g de 1-(3-cloropropil)-4-fenilpiperidina en forma de aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,75 - 1,90 (m, 2H); 1,90 - 2,15 (m, 6H); 2,35 - 2,65 (m, 3H); 3,02 (bd, 2H, J = 6,4 Hz); 3,64 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 7,05 - 7,45 (m, 5H).

#### 28b) Hidrocloruro de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona

Se añadió gota a gota una solución de 3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona (375 mg; 2,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano:dimetilformamida (DMF) en una proporción de 1:1 (4 ml) a una suspensión de NaH 55% en aceite mineral (104 mg; 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) anhidro, mantenida agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente a la misma temperatura bajo una atmósfera inerte durante 1h; entonces, se añadió lentamente una solución de 1-(3-cloropropil)-4-fenilpiperidina (4,4 g; 0,015 mol) in DMF (25 ml). Una vez se terminaron las adiciones, la mezcla se calentó a la temperatura del reflujo durante 6h. Después la reacción se paró enfriando la mezcla a temperatura ambiente y añadiendo acetato de etilo (10 ml). A continuación se filtró la mezcla a través de una almohadilla de gel de sílice, después el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 9:1 como eluyente. El producto purificado de este modo se disolvió en una mezcla de dietil éter:etanol en una proporción de 10:1 (10 ml) y se procesó a temperatura ambiente con HCl 3M en etanol (0,33 ml). El sólido formado de este modo se filtró y cristalizó a partir de una mezcla de isopropanol:diisopropil éter en una proporción de 1:1. De este modo, se obtuvieron 197 mg de hidrocloruro de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-3,4-dihidropirazino[1,2-b]indazol-1(2H)-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,88 (bs, 1H); 8,02 (dt, J = 1,16 Hz; J = 8,26 Hz; 1H); 7,77 (dt, J = 0,93 Hz; J = 8,55 Hz; 1H); 7,18 - 7,42 (m, 7H); 4,74 - 4,81 (m, 2H); 3,89 - 4,03 (m, 2H); 3,65 (t, J = 6,44 Hz; 2H); 3,57 (d, J = 11,72 Hz; 2H); 2,92 - 3,18 (m, 4H); 2,70 - 2,87 (m, 1H); 2,01 - 2,26 (m, 4H); 1,94 (d, J = 12,55 Hz; 2H).

#### **Ejemplo 31**

##### Hidrocloruro de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona

El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 28b), utilizando 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona (ejemplo 10c) como reactivo. El producto amina se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, utilizando una mezcla de cloroformo:metanol en una proporción de 85:15 como eluyente. En cambio el producto final se purificó por cristalización a partir de una mezcla de isopropanol:diisopropil éter en una proporción de 1:1. De este modo, se obtuvieron 317 mg de hidrocloruro de 2-[3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-b]indazol-1-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,94 (bs, 1H); 7,84 (dt, J = 1,11 Hz; J = 8,34 Hz; 1H); 7,71 (dt, J = 0,97 Hz; J = 8,63 Hz; 1H); 7,29 - 7,40 (m, 3H); 7,16 - 7,29 (m, 4H); 4,73 (t, J = 7,02 Hz; 2H); 3,55 - 3,73 (m, 5H); 3,44 (t, J = 6,36 Hz; 2H); 2,97 - 3,21 (m, 4H); 2,83 (tt, J = 3,63 Hz; J = 12,14 Hz; 1H); 2,42 (q, J = 6,65 Hz; 2H); 2,04 - 2,26 (m, 4H); 1,96 (d, J = 13,87 Hz; 2H).

#### **Farmacología**

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se evaluaron por medio de los procedimientos descritos en las secciones Ensayos A, B y C que siguen a continuación.

##### Ensayo A (in vitro)

La afinidad de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención para el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> recombinante humano se demostró mediante la metodología estándar de Bonhaus DW, Bach C, DeSouza A, Rich Salazar FH, Matsuoka BD, Zuppan P, Chan HW y Eglen RM (1995) en "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine 2B (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.

En particular, la unión al receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> humano se llevó a cabo utilizando como material de partida una preparación de membranas de una línea celular CHO-K1 recombinante estable que expresa el receptor 5-HT<sub>2A</sub> humano.

Se llevaron a cabo estudios de desplazamiento utilizando [<sup>3</sup>H]-ketaserina 0,5 nM como radioligando. Esta concentración se seleccionó en base a estudios de saturación, que permitieron obtener una Bmax de 0,51 pmol/mg de proteína y una Kd de 0,2 nM.

La unión no específica se midió en presencia de mianserina 1 μM. El ensayo se realizó en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 37°C), con una incubación durante 1h a 25°C. Los compuestos analizados se disolvieron en DMSO, después se diluyeron en tampón (concentración final de DMSO 0,01%) y se repartieron en pacas de 96 pocillos. Los compuestos se analizaron en duplicado en una curva de respuesta de concentración de 8 puntos (en una escala Log con un rango de 10<sup>-12</sup> a 10<sup>-5</sup> M). Se utilizó ketanserina como compuesto de referencia.

Después de la incubación, las membranas se filtraron en filtros de fibra de vidrio (GF/B) (Unifilter, Packard) tratados con 0,5% de polietilenimina. A continuación los filtros se lavaron con solución tampón y se secaron en una estufa durante 30 minutos a 45°C. Se añadió el líquido de centelleo en cada pocillo, y al menos 16 horas más tarde, se midió la radioactividad durante 1 minuto utilizando un TopCount (Packard).

Los valores de IC50 para cada compuesto se calcularon utilizando un análisis de regresión no lineal (GraphPad PRISM software) y las constantes de inhibición Ki se determinaron utilizando la ecuación descrita por Cheng Y. y Prussof W.H. (1973) "Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I50) of an enzyme reaction." Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108.

Los valores de afinidad de compuestos de fórmula (I) representativos de acuerdo con la presente invención con el receptor 5-HT<sub>2A</sub> se muestran en la Tabla 2, en la que la afinidad es mayor para un valor de pKi mayor.

Tabla 2

Compuesto (No.)	5-HT <sub>2A</sub> (pKi)
1	7,71
2	5,94
5	6,16
8	8,74
10	6,56
13	6,59
16	8,14
17	7,53
20	7,78
22	7,68
28	7,13
31	7,34
Ketanserina	9,65

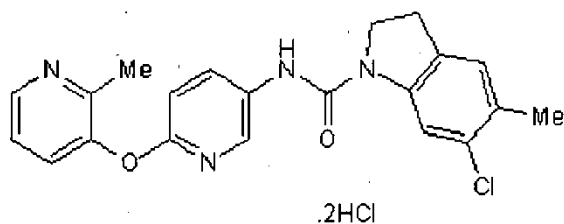
#### Ensayo B (in vitro)

La afinidad de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención con el receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> se demostró mediante la metodología estándar descrita por Wolf W.A. y Schutz J.S. (1997) en "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.

En particular, la unión al receptor 5-HT<sub>2C</sub> de serotonina humano se realizó utilizando, como material de partida, una preparación de membranas de una línea celular CHO-K1 recombinante estable que expresa el receptor 5-HT<sub>2C</sub> humano.

Se llevaron a cabo estudios de desplazamiento utilizando [<sup>3</sup>H]-mesulergina 1 nM como radioligando. Esta concentración se seleccionó en base a estudios de saturación, que permitieron obtener una Bmax de 4,9 pmol/mg de proteína y una Kd de 1,1 nM.

La unión no específica se midió en presencia de mianserina 1 μM. El ensayo se realizó en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 37°C), 0,1% Ácido ascórbico, 10 μM Pargilina, con una incubación durante 1h a 25°C. Los compuestos analizados se disolvieron en DMSO, después de diluyeron en tampón (concentración final de DMSO 0,01%) y se repartieron en pacas de 96 pocillos. Los compuestos se analizaron en duplicado en una curva de respuesta de concentración de 8 puntos (en una escala Log con un rango de 10<sup>-12</sup> a 10<sup>-5</sup> M). Se utilizó SB 242084 como compuesto de referencia. SB 242084 es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> selectivo producido y vendido por Sigma-Aldrich que tiene la siguiente fórmula estructural:



5 Después de la incubación, las membranas se filtraron en filtros de fibra de vidrio (GF/B) (Unifilter, Packard) tratados con 0,5% de polietilenimina. A continuación los filtros se lavaron con solución tampón y se secaron en una estufa durante 30 minutos a 45°C. Se añadió el líquido de centelleo en cada pocillo, y al menos 16 horas más tarde, se midió la radioactividad durante 1 minuto utilizando un TopCount (Packard).

10 Los valores de IC<sub>50</sub> para cada compuesto se calcularon utilizando un análisis de regresión no lineal (GraphPad PRISM software) y las constantes de inhibición K<sub>i</sub> se determinaron utilizando la ecuación descrita por Cheng Y. y Prussow 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.

15 Los valores de afinidad de compuestos de fórmula (I) representativos de acuerdo con la presente invención con el receptor 5-HT<sub>2C</sub> de células recombinantes humanas se muestran en la Tabla 3, en la que la afinidad es mayor para un valor de pK<sub>i</sub> mayor.

Tabla 3

Compuesto (No.)	(h)5-HT <sub>2C</sub> (pK <sub>i</sub> )
1	5,77
16	< 5
17	5,13
28	< 5
31	< 5
SB 242084	9,33

20 La comparación entre los valores de afinidad presentados anteriormente en las Tablas 2 y 3 muestra que los compuestos de la presente invención tienen una mayor afinidad selectiva con los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en comparación con los receptores 5-HT<sub>2C</sub>.

#### 25 Ensayo C (in vivo)

Las interacciones de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención con el sistema serotoninérgico se probaron siguiendo el modelo de "movimiento espasmódico de cabeza" en ratón, de acuerdo con la metodología estándar descrita por Sztanke K., Fidecka S., Kedzierska E., Karczmarzyk Z., Pihlaja K., Matosiuk D. (2005) en "Antionociceptive activity of new imidazole carbonyl derivatives. Part 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 Come 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.

35 Los "movimientos espasmódicos de cabeza" son un temblor característico de la cabeza inducido en animales por medio del incremento de los niveles centrales de serotonina.

40 Para el ensayo de "movimiento espasmódico de cabeza" se utilizaron ratones CD-1 macho que pesan 25-30 g. Las moléculas se suspendieron en una solución acuosa de metilcelulosa (MTC) 0,5% y los animales se trataron por vía intraperitoneal con una dosis de 5 mg/kg (10 ml/kg de masa corporal) de los compuestos analizados. Los animales control recibieron el vehículo solo (MTC) por la misma vía. Los movimientos espasmódicos de cabeza, considerados un modelo de comportamiento específico para la activación de neuronas serotoninérgicas, fueron inducidos por medio de una administración intraperitoneal de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), un precursor de la serotonina (5-HT), disuelto en una solución MTC 0,5% y suministrado al cabo de 30 min después de la administración del fármaco con una dosis de 300 mg/kg.

45 El número de movimientos espasmódicos de cabeza, que constituye el parámetro para la evaluación de la respuesta serotoninérgica, se midió en el intervalo de 24 a 26 minutos después de la administración de 5-HTP.

50 Los valores de inhibición obtenidos en el ensayo de "movimiento espasmódico de cabeza" con los compuestos analizados se muestran en la figura 1 y en la Tabla 4 a continuación.

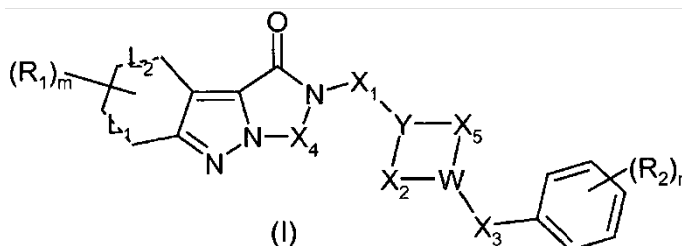
Tabla 4

COMPUESTO	% INHIBICION
1	50
8	70
16	56
17	32

- 5 En particular, como se muestra en la figura 1, los compuestos de la invención inducen una reducción en el número de movimientos espasmódicos de la cabeza que varían entre 32 y 70 por ciento, calculado con respecto al grupo tratado con vehículo, demostrando la capacidad para antagonizar los efectos serotoninérgicos inducidos por la administración de 5-HTP.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I):



5

en la que

Y es CH o N;

10

W es CH o N;

siempre que por lo menos uno de entre Y y W sea un átomo de nitrógeno;

15

X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> pueden ser independientemente un enlace  $\sigma$ , una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo carbonilo, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-4}$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}-$ , en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, uno o más grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>;

20

X<sub>4</sub> puede ser una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo carbonilo, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-4}$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}-$ , en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, uno o más grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>;

25

X<sub>2</sub> y X<sub>5</sub> pueden ser independientemente un enlace  $\sigma$  o una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en la que los átomos de hidrógeno de dicha cadena alquilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, uno o más grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>, y por lo menos uno de entre X<sub>2</sub> y X<sub>5</sub> es diferente de un enlace  $\sigma$ ;

30

L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> pueden ser independientemente un enlace  $\sigma$  o enlace  $\pi$ ;

R<sub>1</sub> puede ser independientemente H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CONR<sup>iii</sup>R<sup>iv</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>, OCF<sub>3</sub>, N(R<sup>vi</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>vii</sup>, C(NR<sup>viii</sup>)N(R<sup>ix</sup>R<sup>x</sup>), N(R<sup>xi</sup>)C(O)R<sup>xii</sup>;

35

R<sub>2</sub> puede ser independientemente H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, aminoalquilo C<sub>1-3</sub>, NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CONR<sup>iii</sup>R<sup>iv</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>, OCF<sub>3</sub>, N(R<sup>vi</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>vii</sup>, C(NR<sup>viii</sup>)N(R<sup>ix</sup>R<sup>x</sup>), N(R<sup>xi</sup>)C(O)R<sup>xii</sup>;

m y n pueden ser independientemente entre 1 y 3;

40

R<sup>i</sup>, R<sup>ii</sup>, R<sup>iii</sup>, R<sup>iv</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>vi</sup>, R<sup>vii</sup>, R<sup>viii</sup>, R<sup>ix</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>xi</sup>, R<sup>xii</sup> pueden ser independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

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

45

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que X<sub>1</sub> puede ser un grupo carbonilo, una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-3}$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CO}-$ , en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>.

50

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que X<sub>3</sub> puede ser un enlace  $\sigma$ , una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-2}$ , en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>.

55

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que X<sub>4</sub> puede ser una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, una cadena alcanoilo divalente del tipo  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-2}$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CO}-$ , en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadenas alquilo y alcanoilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo C<sub>1-3</sub>.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que  $X_2$  y  $X_5$  pueden ser una cadena alquilo divalente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en la que los átomos de hidrógeno de dichas cadena alquilo y alcanilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos halógenos, uno o más grupos alquilo  $C_{1-3}$ .

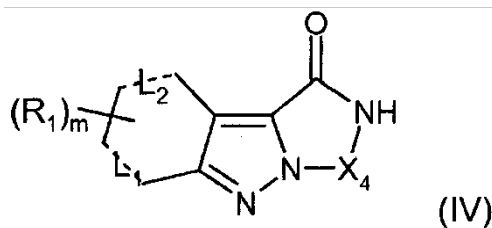
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que  $L_1$  y  $L_2$  pueden ser ambos un enlace  $\sigma$  o ambos un enlace  $\pi$ .

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que  $R_1$  puede ser independientemente H, OH, F, Cl, CN; grupo alquilo  $C_{1-3}$ , grupo alcoxi  $C_{1-3}$ , grupo  $NR^I R^{II}$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , grupo  $CONR^{III} R^{IV}$ ,  $SO_2 R^V$ , y  $OCF_3$ .

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que  $R_2$  puede ser independientemente H, OH, F, Cl, CN, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxialquilo  $C_{1-3}$ , aminoalquilo  $C_{1-3}$ ,  $NR^I R^{II}$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CONR^{III} R^{IV}$ ,  $SO_2 R^V$ ,  $OCF_3$ .

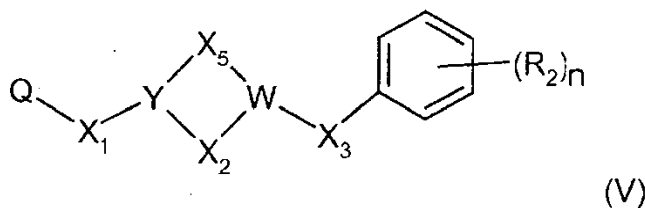
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que comprende ácido oxálico, maleico, metanosulfónico, paratoluenosulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, hidroclorehídrico, fosfórico y sulfúrico.

10. Procedimiento para preparar un compuesto indazol tricíclico de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 9, caracterizado por que comprende (1b) la condensación de un derivado amida de fórmula (IV):



en la que

$R_1$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $X_4$  y  $m$  tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, con un derivado de fórmula (V)



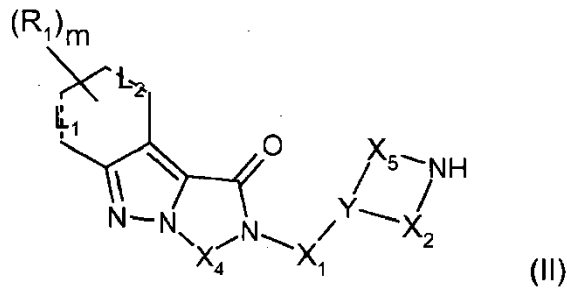
en la que

$R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_5$ ,  $W$ ,  $Y$  y  $n$  tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, y

$Q$  es un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo halógeno, un grupo mesilado ( $CH_3SO_3^-$ ) y un grupo tosilato ( $p\text{-MePhSO}_3^-$ ),

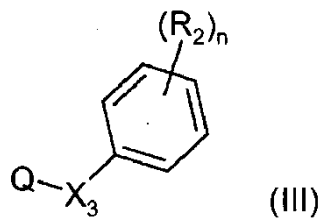
para dar un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I).

11. Procedimiento para preparar un compuesto indazol tricíclico de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 9, caracterizado por que comprende (1a) la condensación de una amina de fórmula (II)



en la que

- 5 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, Y, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> y m tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, con un derivado de fórmula (III)



10

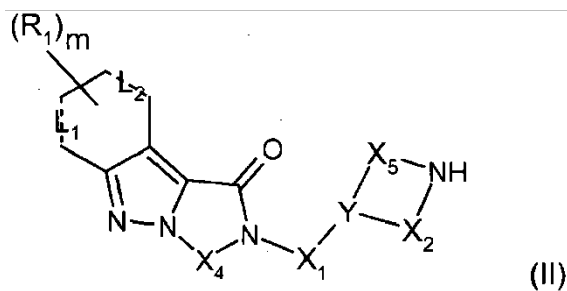
en la que

X<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> y n tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, y

- 15 Q es un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende un átomo halógeno, un grupo mesilato (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) y un grupo tosilato (p-MePhSO<sub>3</sub><sup>-</sup>),

para dar un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I).

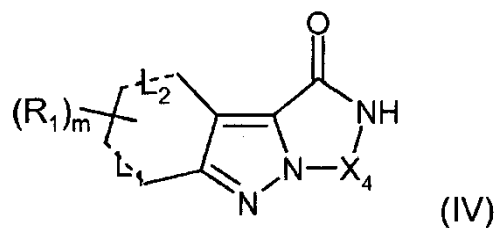
- 20 12. Intermediario de fórmula (II):



en la que

- 25 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, Y, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> y m tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8.

13. Intermediario de fórmula (IV):



30

en la que

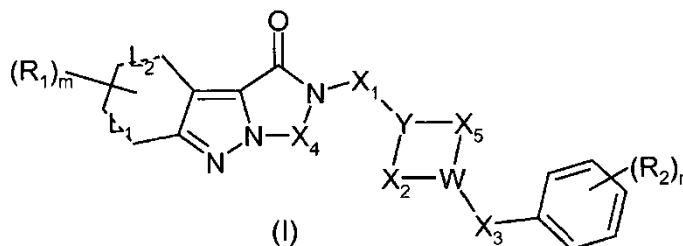
R<sub>1</sub>, X<sub>4</sub> y m tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8,

L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son un enlace σ;

5 siempre que,

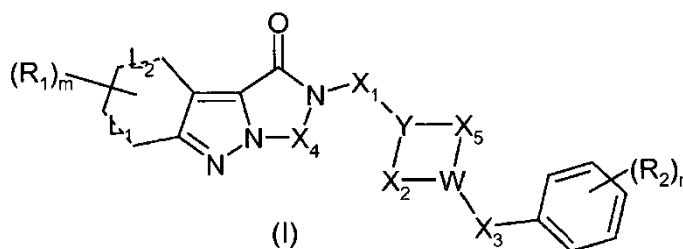
cuando R<sub>1</sub> es H, X<sub>4</sub> sea diferente de CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

10 14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto indazol tricíclico de fórmula (I)



15 en la que Y, W, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m y n tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, o de una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Utilización de un compuesto indazol tricíclico de fórmula general (I)



20 en la que Y, W, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m y n tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, o de una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico seleccionado de entre el grupo que consiste en trastornos del sistema nervioso central, tales como trastornos del sueño, esquizofrenia y ansiedad, trastornos de los músculos lisos tanto del sistema gastrointestinal, tal como el síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento crónico, diarrea y dispepsia funcional, como del sistema cardiovascular, tal como hipertensión, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, migraña, trombosis, y agregación plaquetaria, y patologías oculares, tales como el glaucoma.

30



**Fig. 1**

